

---

# ANNALES DE L'INSTITUT PASTEUR

---

## CONTRIBUTION A L'ÉTUDE DE LA DIPHTÉRIE (SÉRUM-THÉRAPIE)

PAR

M. E. ROUX

M. L. MARTIN

---

Chef de service à l'Institut Pasteur. Préparateur à l'Institut Pasteur, Interne des Hôpitaux.

---

La sérum-thérapie est restée à l'ordre du jour de la médecine, depuis que MM. Behring et Kitasato ont fait connaître les propriétés du sérum des animaux immunisés contre le tétanos et la diphtérie. Comment, en effet, ne pas donner toute son attention à ces « antitoxines », qui se présentent comme les remèdes scientifiques et spécifiques de deux maladies des plus graves, si mal combattues, jusqu'ici, par les moyens empiriques ? L'antitoxine tétanique a été étudiée la première, parce qu'elle est plus facile à obtenir, et que son action préventive se manifeste avec une merveilleuse puissance. Dans la pratique elle n'a pas justifié toutes les espérances, et tout le monde, croyons-nous, convient aujourd'hui que si elle est toujours utile dans le tétanos, elle n'est pas un remède certain. Cela tient, sans doute, à ce que nous ne reconnaissons le tétanos qu'au moment où apparaissent les contractures, c'est-à-dire quand l'empoisonnement est fait. Lorsque le traitement est entrepris, la maladie est entrée déjà dans sa phase dernière, il ne faut pas s'étonner que l'antitoxine soit si souvent inefficace. Heureusement, il n'en est pas de même pour la diphtérie. Celle-ci est également une maladie toxique, mais l'empoisonnement suit l'angine ou la laryngite, et nous sommes avertis, par la présence des fausses membranes dans la gorge ou le larynx, avant que la toxine ait fait son œuvre. Si, au lieu de siéger sur des parties du corps facilement

accessibles à l'examen, et de provoquer, dès le début, des symptômes difficiles à méconnaître, les fausses membranes diphtériques se développaient dans l'estomac ou l'intestin, par exemple, le mal se manifesterait à nous par les signes de l'empoisonnement diphtérique, à savoir : la pâleur de la face, l'albuminurie, les troubles respiratoires et cardiaques. Il serait trop tard alors pour intervenir, et l'antitoxine diphtérique ne serait pas un remède plus sûr que l'antitoxine tétanique. C'est à cette circonstance que la diphtérie est d'abord une affection localisée, naissant pour ainsi dire sous nos yeux, que nous devons d'être mieux armés contre elle.

Dans une série de publications <sup>1</sup>, M. Behring, soit seul, soit avec l'aide de MM. Wernicke, Boer, Kossel et Knorr, a expliqué comment il immunisait les animaux, comment leur sérum agissait sur la toxine et se montrait préventif et thérapeutique sur les cobayes et les lapins intoxiqués avec le poison diphtérique ou inoculés avec le bacille vivant. Ensuite, MM. Behring et Ehrlich, avec le concours de MM. Boer, Kossel et Wassermann, ont donné les premiers résultats de la sérum-thérapie chez les enfants atteints de diphtérie. Nous aussi, depuis l'année 1891, nous avons poursuivi des expériences sur le traitement de la diphtérie par le sérum antitoxique, d'abord sur les animaux, puis sur des enfants. Avant de rien publier sur le sujet, nous avons voulu rassembler des faits en assez grand nombre pour

1. Nous indiquons les principales publications faites sur la sérum-thérapie, et auxquelles nous faisons allusion dans ce mémoire.

1° BEHRING UND KITASATO, *Deutsche medicin. Wochenschr.*, p. 113, n° 49, 1890. — BEHRING, *Deutsche medicin. Wochenschr.*, p. 1145, n° 50, 1890. — BEHRING UND NISSEN, *Zeitschrift für Hygiene*, p. 412, Bd. VIII, 1890. — BEHRING, *Zeitschrift für Hygiene*, p. 395, B1. IX, 1890. — BEHRING, *Deutsche medicin. Wochenschr.*, n° 52, 1891. — BEHRING UND WERNICKE, *Zeitschr. für Hygiene*, p. 10, Bd. XII, 1892. — BEHRING, *Zeitschr. für Hygiene*, p. 45, Bd. XII, 1892. — BEHRING, BOER UND KOSSEL, *Deutsch. medicin. Wochenschr.*, nos 17, 18, 1893. — BEHRING, *Deutsch. medicin. Wochenschr.*, n° 23, 1893. — BEHRING, *Deutsch. medicin. Wochenschr.*, nos 24, 25, 1893. — BEHRING UND KNORR, *Zeitschr. für Hygiene*, Bd. XIII, 1893. — BEHRING, *Die Blutserumtherapie*, I, II, 1893. — BEHRING, *Gesammelte Abhandlungen für etiologischen Therapie von ansteckenden Krankheiten*, 1893. — BEHRING, *Deutsche medicin. Wochenschr.*, n° 8, 1894. — BEHRING, *Infection und Desinfection*, Leipzig, 1894. — BEHRING UND BOER, *Deutsch. medicin. Wochenschr.*, n° 21, 1894. — BEHRING UND EHRLICH, *Deutsch. medicin. Wochenschr.*, n° 20, 1894. — EHRLICH, *Deutsch. med. Wochenschr.*, nos 32 et 44, 1891. — EHRLICH, KOSSEL UND WASSERMANN, *Deutsch. medicin. Wochenschr.*, n° 16, 1894. — HANS ARONSON, *Berlin. Klin. Wochens.*, 19 juin 1893. — HANS ARONSON, *Berlin. Klin. Wochenschr.*, 1894. — EHRLICH UND KOSSEL, *Zeitschr. für Hygiene*, 11<sup>e</sup> Bd. 1891. — D. FUNCK, *Zeitschr. für Hygiene*, 1894, 17<sup>e</sup> Bd. — BRIEGER UND GEORG. COHN, *Zeitschr. für Hyg.*, 15<sup>e</sup> Bd., 1892



bien juger la méthode. Aujourd'hui, nous pouvons déclarer que nos résultats confirment, dans ce qu'ils ont d'essentiel, ceux de M. Behring et de ses collaborateurs<sup>1</sup>.

## I

## PRÉPARATION DE LA TOXINE DIPHTÉRIQUE

Les animaux fournisseurs du sérum antitoxique sont immunisés contre la diphtérie, c'est-à-dire qu'ils sont accoutumés à la toxine diphtérique. La préparation de celle-ci se trouve donc à la base de la sérum-thérapie, et il est d'autant plus nécessaire d'en dire quelques mots, qu'on en consomme beaucoup pour immuniser les grands animaux et maintenir leur sérum à un degré suffisant d'activité.

La toxine est produite en cultivant le bacille diphtérique virulent dans du bouillon, au contact de l'air. Dans les conditions habituelles, il faut maintenir les cultures pendant des mois à la température de 37° pour que le poison s'y accumule. Un procédé plus rapide a été recommandé par MM. Roux et Yersin ; il consiste à faire la culture dans un courant d'air humide. On se sert de vases à fond plat, munis d'une tubulure latérale (vases de Fernbach) dans lesquels on met du bouillon alcalin peptonisé à 2 0/0, de façon que la couche liquide ait une faible épaisseur. Après stérilisation à l'autoclave, on sème du bacille diphtérique récent, très virulent, et on porte à l'étuve à 37°. Lorsque le développement est bien commencé, la tubulure de chaque ballon est reliée par un tube de caoutchouc à un ajutage d'un tuyau de cuivre qui est lui-même en relation avec une trompe à eau. Au moyen de pinces à vis, placées sur les tubes de caoutchouc, il est facile de régler le courant d'air qui pénètre par le col de chacun des matras, après avoir barboté dans un flacon laveur. Cet agencement est préférable à celui qui dispose les vases de culture les uns à la suite des autres, et les fait tous traverser par le même courant d'air. Après trois semaines, un mois au plus, la culture est suffisamment riche en toxine pour être employée. Sur le fond des vases, on voit un fort dépôt de microbes, et, à la surface, un

1. Nos premiers résultats sur le traitement des enfants ont été communiqués par M. Roux dans une conférence faite à Lille, au mois de mai 1894, devant la Société des Amis des sciences.



voile formé de bacilles plus jeunes. A ce moment la réaction est fortement alcaline. Tous les bacilles diphtériques, même lorsqu'ils paraissent également virulents pour les cobayes, ne donnent pas les mêmes quantités de toxine dans les cultures. L'essai de bacilles de diverses provenances fera reconnaître ceux qui fabriquent la toxine la plus active. Nous n'étonnerons aucun bactériologiste en disant que la force de la toxine n'est pas toujours la même dans des cultures faites, en apparence, dans des conditions identiques. Aussi est-il préférable de faire une provision de toxine qui servira pendant toute une série d'expériences, afin que celles-ci soient bien comparables entre elles.

Les cultures achevées sont filtrées sur une bougie Chamberland, et le liquide clair est gardé dans des vases bien remplis, bouchés et tenus à l'abri de la lumière, à la température ordinaire. Ainsi préparée, la toxine tue d'ordinaire un cobaye de 500 grammes en 48 heures à la dose de  $1/10^e$  de c. c. Elle perd son activité à la longue, mais lentement si on la maintient dans les conditions que nous venons de dire.

## II

### IMMUNISATION DES ANIMAUX

M. Carl Fränkel, le premier, a immunisé des cobayes contre la diphtérie en leur injectant, avec ménagement, de la toxine modifiée par le chauffage à  $70^o$ . Puis, M. Behring a recommandé les mélanges de toxine et de trichlorure d'iode. Il préfère aujourd'hui injecter de très petites doses de toxine pure, à des intervalles suffisants pour que les animaux restent bien portants. MM. Brieger et Wassermann arrivent au même résultat en injectant une culture du bacille diphtérique dans le bouillon de thymus, après l'avoir chauffée à  $63^o$ ,  $70^o$ , pendant un quart d'heure. Tous ces procédés réussissent; mais il faut bien savoir qu'immuniser solidement de petits animaux, tels que lapins et cobayes, est toujours une opération longue et délicate.

La méthode à laquelle nous donnons la préférence est celle des toxines iodées <sup>1</sup> qui a été mise en usage par MM. Roux et Vaillard dans leurs recherches sur le tétanos. La toxine diphtérique additionnée d'iode est beaucoup moins dangereuse que la

1. Les hypochlorites alcalins et l'hypochlorite de chaux peuvent aussi servir à modifier la toxine diphtérique, et à la rendre vaccinale.



toxine pure. On ajoute à la toxine  $\frac{1}{3}$  de son volume de liqueur de Gram, au moment même de l'employer, et après quelques instants, on injecte le mélange sous la peau. Un lapin de moyenne taille supporte d'emblée  $\frac{1}{2}$  c. c. de ce liquide ; au bout de quelques jours, on renouvelle l'injection, et on continue ainsi pendant quelques semaines : alors on peut augmenter les doses de toxine iodée, ou diminuer la proportion d'iode. Plus tard on donnera de la toxine pure. Il faut peser fréquemment les animaux et interrompre les injections quand ils diminuent de poids, sans quoi on les amènerait à un état de cachexie qui se terminerait par la mort. Dans ces expériences, aller lentement c'est gagner du temps.

Les chiens immunisés contre la diphtérie ont fourni à plusieurs expérimentateurs, tels que MM. Bardach et Aronson, un sérum très actif. Les moutons, et surtout les chèvres, sont très sensibles à l'action du poison diphtérique. M. Behring, qui a immunisé, le premier, un certain nombre de ces animaux, insiste sur ce point, et nous avons pu constater, dans des expériences entreprises avec M. Nocard, combien il a raison. Les chèvres qui reçoivent de la toxine diphtérique tombent, quelquefois, même longtemps après le début de l'expérience, dans un état d'amaigrissement et de faiblesse extrêmes. Cependant, le sérum de ces animaux cachectiques manifeste des propriétés préventives quand on l'injecte aux cobayes.

L'immunisation des femelles qui donnent beaucoup de lait, comme les chèvres et les vaches, présente un intérêt tout particulier, parce que l'antitoxine passe dans le lait, ainsi que M. Ehrlich nous l'a appris. Une vache en lactation, et bien immunisée, est une source d'antitoxine. Le lait qu'elle donne est, sans doute, bien moins actif que son sérum, mais il est possible de condenser, sous un petit volume, l'antitoxine qu'il contient ; il constitue donc une bonne matière première pour la préparation de l'antitoxine.

Avec le concours de M. Nocard, nous avons immunisé des vaches et nous avons appris, à nos dépens, combien elles sont sensibles au poison diphtérique. Une d'entre elles a succombé, en cours d'immunisation, à la suite de l'injection de 5 c. c. de toxine. Outre des lésions locales étendues, on a trouvé, à l'autopsie, une néphrite parenchymateuse des plus prononcées.



Il convient donc de procéder chez les vaches et les chèvres avec beaucoup de ménagements, de ne donner que de faibles doses de toxine iodée au début, et de n'injecter de la toxine pure qu'après avoir constaté que le sang possède un certain degré de pouvoir antitoxique. Il est prudent aussi de commencer l'immunisation assez longtemps avant la parturition, car, au moment de la mise-bas, la sensibilité au poison est encore augmentée.

De tous les animaux capables de fournir de grandes quantités de sérum antidiphtérique, le cheval est le plus facile à immuniser. Il supporte la toxine beaucoup mieux que toutes les espèces dont nous venons de parler. Il n'est pas rare de rencontrer des chevaux chez lesquels 2 à 5 c. c. de toxine forte, injectée d'emblée, sous la peau, ne provoquent qu'une fièvre passagère et un œdème local promptement dissipé<sup>1</sup>. Si on admet, avec M. Behring, qu'un animal fournit un sérum d'autant plus antitoxique que sa sensibilité à la toxine est plus grande, le choix du cheval peut sembler mauvais. Cependant, dès l'année 1892, avec M. Nocard, nous avons entrepris d'immuniser des chevaux contre la diphtérie, parce que les expériences de MM. Roux et Vaillard, sur le tétanos, avaient montré que le sérum de cheval, même à des doses considérables, est inoffensif pour les animaux de laboratoire et aussi pour l'homme. Injecté sous la peau, il est résorbé en quelques instants, sans amener de réaction locale. De plus, rien n'est facile comme de tirer de la jugulaire d'un cheval, aussi souvent que l'on veut, et avec pureté, de grandes quantités de sang d'où se sépare un sérum d'une limpidité parfaite. Nous avons des chevaux dans la jugulaire desquels on a puisé plus de vingt fois, au moyen d'un trocart de gros calibre, et le vaisseau est resté aussi souple et aussi perméable qu'au premier jour. Le pouvoir immunisant de leur sérum est actuellement voisin de 100,000 : il est facile de l'augmenter encore.

Nos chevaux immunisés ne sont pas des animaux de prix ; ce sont des chevaux de fiacre encore jeunes (6 à 9 ans) se nour-

1. L'âne supporte moins bien la toxine diphtérique; un ânon de 6 mois, de taille moyenne, auquel on a injecté d'emblée 1 c. c. de toxine très forte, a eu, pendant quelques heures seulement, une élévation de température jusqu'à 40°, avec un œdème assez étendu. Le lendemain, la température était normale, l'appétit revenu, et le 6<sup>e</sup> jour, l'œdème disparaissait. Mais il a succombé à l'injection d'une nouvelle dose de 1 c. c. faite huit jours après la première,

rissant bien, n'ayant aucune lésion des organes internes, surtout des reins, mais rendus impropres à un service actif par des tares aux membres. Avant toute chose, on s'est assuré qu'ils ne réagissent pas à la malléine, et que, par conséquent, ils ne sont pas morveux. On trouvera, dans l'Appendice qui suit ce Mémoire, des détails sur l'immunisation de quelques-uns de ces animaux. Nous nous contenterons de donner ici un exemple de la rapidité avec laquelle on peut immuniser certains chevaux, et rendre leur sérum assez antitoxique pour le traitement des enfants diphtériques.

Exp. — Cheval de 7 ans, du poids de 400 kilogrammes environ. La toxine employée est très active : elle tue un cobaye de 500 grammes en 48 heures, à la dose de 1/10 de c. c. Elle est injectée sous la peau de l'encolure ou en arrière de l'épaule.

1 <sup>er</sup> jour de l'expérience. Injection de 1/4 c. c. Toxine iodée au 1/10. Pas de réaction ni locale ni générale.			
2 <sup>e</sup> —	—	1/2 c. c. Toxine iodée au 1/10.	—
4 <sup>e</sup> , 6 <sup>e</sup> , 8 <sup>e</sup> jour.	—	—	—
13 <sup>e</sup> , 14 <sup>e</sup> —	—	1 c. c.	— Pas de réaction.
17 <sup>e</sup> jour.	—	1/4 c. c. Toxine pure, léger œdème, sans fièvre.	—
22 <sup>e</sup> —	—	1 c. c. Toxine pure, léger œdème, sans fièvre.	—
23 <sup>e</sup> —	—	2 c. c. Toxine pure, léger œdème.	—
25 <sup>e</sup> —	—	3 c. c.	—
28 <sup>e</sup> —	—	5 c. c.	—
30 <sup>e</sup> , 32 <sup>e</sup> , 36 <sup>e</sup> jour.	—	5 c. c.	—
39 <sup>e</sup> , 41 <sup>e</sup> jour.	—	10 c. c.	—
43 <sup>e</sup> , 46 <sup>e</sup> , 48 <sup>e</sup> , 50 <sup>e</sup> jour.	—	30 c. c.	— Œdème assez prononcé dissipé en 24 heures.
53 <sup>e</sup> jour.	—	60 c. c.	—
57 <sup>e</sup> , 63 <sup>e</sup> , 65 <sup>e</sup> , 67 <sup>e</sup> jour.	—	60 c. c.	—
72 <sup>e</sup> jour.	—	90 c. c.	—
80 <sup>e</sup> —	—	250 c. c.	—

En 2 mois et 20 jours, ce cheval a donc reçu plus de 800 c. c. de toxine, sans avoir présenté autre chose qu'un œdème local passager et une augmentation de température de 1<sup>o</sup> environ, le soir des jours où l'injection a été copieuse. N'est-ce pas là un remarquable exemple de la tolérance des chevaux vis-à-vis du poison diphtérique? Ils se comportent comme les poules auxquelles on injecte de la toxine tétanique; celles-ci ne sont pas sensiblement affectées, même par des doses considérables, et, cependant, au bout de quelques jours, leur sang est antitoxique<sup>1</sup>.

1. Devant cette indifférence des chevaux vis-à-vis de la toxine diphtérique, nous nous sommes demandé si le sérum de chevaux neufs, n'ayant jamais reçu



Le jour même où le cheval dont nous parlons a été saigné (87<sup>e</sup> jour de l'expérience), il a supporté l'introduction dans la jugulaire de 200 c. c. de toxine diphtérique sans en être incommodé. Le soir il a eu un peu de fièvre, mais son appétit était conservé.

Le sérum recueilli a un pouvoir préventif supérieur à 50,000 ; c'est-à-dire qu'un cobaye résiste à l'inoculation de  $1/2$  c. c. de culture diphtérique récente et très virulente, si on lui a injecté, 12 heures avant, une quantité de sérum égale à la cinquante millième partie de son poids. Un mélange de un dixième de c. c. de ce sérum et de un c. c. de toxine diphtérique ne provoque aucun œdème chez les cobayes qui le reçoivent sous la peau.

Le cheval est donc l'animal de choix pour la préparation du sérum antidiphtérique. Son indifférence au poison de la diphtérie évite à l'expérimentateur les difficultés qu'il éprouve avec des espèces plus sensibles.

Une fois les chevaux amenés à un degré d'immunisation suffisante, par les injections sous-cutanées, vaut-il mieux les entretenir en introduisant fréquemment des doses modérées de toxine dans le tissu cellulaire, ou faire pénétrer de temps en temps dans leurs veines de grandes quantités de toxine ? Le second procédé est le plus commode ; on injecte la toxine (300 c. c. à 500 c. c.) au moment même où on fait la saignée, et on laisse reposer l'animal pendant une vingtaine de jours, jusqu'à la saignée suivante<sup>1</sup>, mais il est moins efficace. Dans des essais sur l'immunisation des animaux contre le tétanos, MM. Vaillard et Roux ont reconnu que l'on obtient le sérum tétanique le plus actif, en multipliant les injections de doses relativement petites de toxine. Il en est de même pour la diphtérie ; il semble que les cellules doivent être fréquemment excitées pour sécréter sans cesse l'antitoxine.

de toxine diphtérique, avait un pouvoir antitoxique. Le sérum d'un cheval, avant toute expérience, a procuré une survie de quelques jours, sur les témoins, aux cobayes qui l'ont reçu, et qui ensuite ont été éprouvés par une culture de bacilles diphtériques. Ce cheval a supporté d'emblée l'injection sous-cutanée de 5 c. c. de toxine diphtérique, sans malaise aucun. Un œdème qui a duré 12 heures s'est formé au point d'injection, et la température s'est élevée le soir de 0,5.

1. D'ordinaire, on ne puise le sérum qu'une vingtaine de jours après que le cheval a reçu la toxine. Ce délai est-il nécessaire ? Nous ne le pensons pas : en cas de nécessité on pourrait saigner l'animal beaucoup plus tôt, sans craindre que le sérum ait des propriétés nocives.



Dans l'Appendice qui fait suite à ce travail, on trouvera l'observation d'un cheval immunisé (obs. II), chez lequel on a pratiqué des injections espacées, mais copieuses, de toxine. Son sérum n'est pas plus actif que celui du cheval dont nous venons de parler. Cet animal a toujours manifesté une sensibilité un peu plus grande au poison diphtérique : chez lui les injections sous-cutanées provoquent un œdème plus étendu, et les injections intraveineuses de 300 c. c. à 500 c. c. de toxine ont quelquefois causé des troubles rapides, mais passagers. Immédiatement après l'opération, il est pris de crampes, il chancelle sur les membres postérieurs; pendant une minute ou deux il faut le soutenir; il sue abondamment, son pouls est petit, puis, en quelques instants, tout rentre dans l'ordre. Le soir, la température est élevée, l'appétit très diminué, mais le lendemain le cheval est en parfaite santé. De nos six chevaux, celui-ci est le seul qui ait présenté des symptômes semblables. Tant que la toxine a été mise sous la peau, il n'a pas éprouvé de malaise sérieux; la formation d'un œdème local était la seule chose à noter.

Un autre cheval a beaucoup plus réagi sous l'influence du poison diphtérique. On a commencé à lui donner 40 c. c. de toxine chauffée à 65°, en 8 injections, pratiquées dans l'espace de 10 jours. Celles-ci n'ont produit aucun effet appréciable; alors, on lui a injecté 1 c. c. de toxine pure : l'œdème a été considérable et a fait place à une plaque indurée qui était encore sensible après une semaine. L'état général était altéré; l'animal, abattu, ne mangeait pas, sa température atteignait 40°,5. Sept jours après, nouvelle injection de 1/2 c. c. de toxine : mêmes phénomènes locaux et généraux, si bien qu'on renonce à lui donner de la toxine pure, et qu'on lui injecte de la toxine iodée qui ne provoque qu'une tuméfaction locale sans symptômes généraux. Ce n'est qu'au bout d'un mois que l'on revient à la toxine pure. Alors la réaction est moins forte, mais l'abattement reparait si on force les doses. L'histoire de ce cheval est intéressante : ce n'est pas un cheval neuf, mais bien un cheval ayant déjà servi à une autre expérience. Un an avant d'être soumis à la toxine diphtérique, il avait été inoculé avec du pneumocoque de Talamon-Fräukel, très virulent. La première inoculation avait provoqué un œdème énorme, une fièvre très forte, 40°,8, et un



abattement marqué pendant une semaine. 20 jours après, nouvelle inoculation de pneumocoque, température de 40°,8, gonflement étendu, malaise prononcé pendant 8 jours. Un mois après, même inoculation, même réaction générale, même œdème terminé par un abcès. Sans entrer ici dans d'autres détails, nous ferons remarquer que la troisième inoculation du pneumocoque donne lieu à des effets aussi intenses que la première.

C'est à ces inoculations de pneumocoque que nous avons attribué la sensibilité particulière de ce cheval pour le poison diphtérique. Beaucoup de faits nous confirment dans cette idée. Chaque fois, que l'on injecte de la toxine diphtérique, à un animal qui a déjà subi l'action de quelque poison microbien, alors même qu'il paraît rétabli depuis longtemps, il se montre beaucoup plus sensible que les animaux neufs. Les femelles pleines, ou qui ont mis bas depuis peu, sont aussi bien moins résistantes. Il faut se rappeler ces particularités, et ne pas tenir pour neufs des animaux bien portants en apparence, mais qui ont déjà servi à quelque expérience. Les cellules de l'organisme qui ont été en contact avec des produits microbiens en gardent, en général, longtemps le souvenir. Si quelque expérimentateur rencontre des chevaux très sensibles à la toxine diphtérique, qu'il recherche s'ils n'ont pas eu antérieurement quelque maladie infectieuse!

Les chevaux supportent bien, non seulement les injections de toxine, mais aussi les inoculations de bacille diphtérique vivant et très virulent. On trouvera, dans l'Appendice, l'observation détaillée, prise par M. Nocard, d'un cheval qui a reçu depuis l'année 1892 des centaines de c. c. de cultures diphtériques récentes. Pendant la première phase de l'expérience, les inoculations ont été faites sous la peau avec des doses variant de 2 à 5 c. c. : chacune d'elles a causé un gonflement rapide, œdémateux à la périphérie, dur au centre, diminuant rapidement de volume pour ne laisser qu'un noyau induré, long à disparaître, mais qui ne suppure pas. En même temps que se produisait la tuméfaction locale, la température s'élevait vers 39°, pour retomber à la normale le lendemain ou le surlendemain. Malgré cet état fébrile passager, on ne peut pas dire que la santé de l'animal ait été un instant menacée. Dans la seconde phase de l'expérience, la fièvre qui suit les inoculations est insignifiante, les tumeurs



se développent moins vite, mais, après quelques jours, le point dur central se ramollit et s'abcède. La réaction générale est devenue moindre, mais la *réaction phagocytaire est beaucoup plus forte*. Le pusensemencé donne des cultures pures de bacille diphtérique virulent. Ce cheval est un étalon breton que toutes ces inoculations successives ont rendu hargneux; on le châtre pour qu'il soit plus maniable. Dans la troisième phase de l'expérience on injecte les cultures dans les veines à la dose de 25 c. c.; la fièvre est peu élevée et sans durée; deux fois un peu de la culture a pénétré dans la gaine du vaisseau et a déterminé un engorgement vite disparu. Le cheval devient de plus en plus insensible: une injection sous-cutanée ne provoque plus qu'une tuméfaction passagère. Près d'un litre de culture virulente a été introduit dans le corps de cet animal, et l'expérience a duré deux ans. Le pouvoir antitoxique de son sérum est alors de 10,000. Pour l'accroître rapidement, on fait, dans les veines, des injections de grandes doses de toxines mêlées à de la culture virulente. Le tout est bien supporté, et le pouvoir antitoxique devient voisin de 100,000.

Nous avons aussi immunisé des lapins en leur injectant de temps en temps, tout à l'extrémité de l'oreille, sous la peau de la face interne, de très petites doses de cultures diphtériques virulentes. En ayant soin d'espacer les inoculations, ils deviennent réfractaires au virus vivant et à la toxine.

### III

#### SÉRUM ANTIDIPHTÉRIQUE

Lorsqu'on ajoute du sérum, d'un animal immunisé contre la diphtérie, à de la toxine diphtérique, celle-ci devient inoffensive. Le mélange fait en proportions convenables, injecté aux animaux, ne leur cause aucun trouble, et ne détermine même pas de lésion locale. La toxine paraît saturée. Cette action ne s'exerce pas seulement *in vitro*, elle se produit aussi dans le corps. Un cobaye, auquel on donne une dose suffisante de sérum, supportera ensuite une quantité de toxine diphtérique, sûrement mortelle pour les cobayes non préparés. On peut même injecter d'abord la toxine, et, plusieurs heures après, le sérum; l'animal ne périra pas. Il va sans dire que la quantité de sérum, nécessaire pour



le sauver, varie suivant son poids, suivant la dose de toxine, et aussi suivant le moment de l'intervention. Le sérum est préservateur et thérapeutique, non seulement vis-à-vis de la toxine, mais aussi envers le virus vivant. Ces propriétés du sérum antidiphthérique ont été découvertes par M. Behring : elles sont la base du traitement de la diphthérie. Elles sont dues à une substance spéciale qu'on appelle « antitoxine », et dont la nature nous est aussi inconnue que celle de la toxine diphthérique elle-même. Ces deux substances ont d'ailleurs des caractères communs ; elles sont altérées par la chaleur, coagulées par l'alcool et entraînées par divers précipités amorphes que l'on fait naître dans les liquides où elles sont en solution. Ces particularités sont communes à presque toutes les substances préventives ou antitoxiques qui existent dans le sérum des animaux immunisés contre les diverses maladies infectieuses. Ce qui les distingue les unes des autres, c'est l'action spécifique de chacune sur un virus ou un poison déterminé.

Les animaux qui reçoivent l'antitoxine diphthérique deviennent réfractaires à la maladie, dans un temps très court. L'immunité est acquise sur-le-champ, pour ainsi dire, mais elle ne dure pas ; elle s'efface peu à peu et disparaît, en quelques jours ou quelques semaines, selon la puissance et la proportion du sérum administré. Cette immunité fugace est bien différente de celle, péniblement acquise, mais durable, qui suit les injections ménagées et répétées du poison diphthérique.

Dès le début de la sérum-thérapie, on a senti la nécessité d'apprécier l'activité immunisante des sérums. M. Behring, le premier, a proposé un système de mesure qui consiste à estimer la force d'un sérum, d'après la quantité nécessaire pour immuniser 1 gramme d'animal, contre un volume de toxine donné, sûrement mortel, et injecté 12 heures après le sérum. Ainsi, 1 gramme de sérum actif au millième, immunise 1 kilogramme de cobaye contre une dose fixée de toxine, capable de tuer dans un délai connu. Évidemment, il ne s'agit pas là d'une appréciation bien rigoureuse, puisque l'instrument de mesure est un animal vivant, différent dans chaque essai, et ayant sa sensibilité propre. La notation étant commode, elle a été adoptée dans les études sur le tétanos et dans les premières expériences sur la diphthérie. Puis, M. Behring a proposé une autre unité de mesure

pour le sérum antidiphtérique, à savoir : la quantité de sérum nécessaire pour immuniser 5,000 grammes de cobaye (en opérant sur 10 cobayes de 500 grammes) contre une dose dix fois mortelle d'une culture diphtérique âgée de 2 jours, le sérum étant injecté un quart d'heure avant le virus. La dose mortelle simple est de 0<sup>cc</sup>,25 pour un cobaye de 300 à 400 grammes. Dans ce cas, on appréciait la propriété thérapeutique du sérum contre l'infection et non contre l'intoxication. Depuis quelque temps, cette façon de mesurer a fait place à une autre. Pour M. Ehrlich, d'accord avec M. Behring, l'unité immunisante est représentée par 0<sup>cc</sup>,1 d'un sérum, qui, mélangé à 0<sup>cc</sup>,8 de toxine normale, la neutralise, au point que le tout, injecté sous la peau d'un cobaye, ne produit aucun œdème. La toxine normale est celle dont 0<sup>cc</sup>,3 tue sûrement 1 kilogramme de cobaye. Ici, le critérium est la formation de l'œdème chez le cobaye. Pour faire une mensuration, acceptée par ceux qui adoptent la nouvelle unité immunisante, il faudrait opérer simultanément avec le sérum à éprouver et avec le sérum et la toxine étalons de MM. Behring et Ehrlich. A vrai dire, nous n'attachons pas beaucoup d'importance à toutes ces définitions compliquées, et nous pensons que c'est se donner trop de mal que de chercher une précision que la nature du sujet ne comporte pas. L'essentiel est de se comprendre ; à notre avis, cela était plus facile quand on disait simplement d'un sérum que son pouvoir immunisant est de 1,000 ou de 100,000 vis-à-vis d'une toxine ou d'un virus tuant les témoins en tant d'heures. Cependant, il était nécessaire de parler de ces unités de mesure, puisqu'elles sont employées à chaque instant dans les travaux allemands.

Pour donner une idée de l'activité du sérum qui nous a servi dans nos essais sur les enfants et sur les animaux, nous citerons quelques expériences. La toxine que nous employons tue sûrement, en 48 heures, et à la dose de 1, 10 de c. c., un cobaye de 500 grammes. Or, le mélange de 1, 10 de c. c. de sérum et de 0<sup>cc</sup>,9 de toxine ne cause aucun œdème au cobaye qui le reçoit sous la peau. 1 c. c. d'un mélange contenant seulement 1/20 de c. c. de sérum ne donne pas davantage de tuméfaction. Il n'y a pas non plus de réaction locale lorsqu'on injecte 1 c. c. du mélange contenant 1/30 de sérum. 1 c. c. du mélange au 1/50 cause un léger œdème, mais le cobaye reste bien portant. N'est-il pas



surprenant de voir qu'une si petite portion de sérum, ajoutée à la toxine, empêche celle-ci de faire un œdème chez le cobaye, tandis que sur le cheval, fournisseur du sérum, chaque injection de toxine est suivie d'une tuméfaction notable?

Le pouvoir préventif du sérum se manifeste lorsqu'on donne celui-ci avant la toxine. Dans ces conditions, les animaux résistent toujours si la quantité du sérum est proportionnée à celle de la toxine. Il suffit que les cobayes aient reçu 12 heures auparavant un cent millième de leur poids de sérum pour qu'ils résistent à une dose de toxine qui tue les cobayes témoins en 5 jours. Avec un cinquante millième, ils supportent une injection de poison diphtérique mortelle en 48 heures pour les témoins.

Des doses de sérum, très supérieures à celles qui immunisent les animaux contre une injection de toxine sous la peau, sont inefficaces quand le poison est introduit dans les veines.

Si la toxine est introduite la première, il faut, pour sauver les animaux, d'autant plus de sérum qu'on intervient plus tard, et encore, après un certain délai, l'effet thérapeutique est nul. Parmi des cobayes auxquels on avait donné une dose de toxine, qui tue les témoins en 48-50 heures, ceux qui ont reçu, 6 heures après, un millième de leur poids de sérum ont survécu : ceux qui ont été traités de même après 12 heures sont morts.

Notre sérum injecté aux cobayes, 12 heures avant l'inoculation sous-cutanée d'une quantité de culture récente, mortelle en moins de 30 heures, les préserve toujours à la dose d'un cinquante millième de leur poids; ils n'ont même pas d'œdème prononcé. Une dose de un cent millième leur procure une survie de 6 à 15 jours, une dose de un cinq cent millième prolonge leur existence de 2 jours **seulement**.

Après l'inoculation sous-cutanée du bacille diphtérique, l'intervention est encore efficace à un moment où elle ne réussit plus, si on a injecté de la toxine. On peut guérir des cobayes en les traitant 12 et 18 heures après l'infection, alors que les témoins meurent en 24 à 30 heures. Tant que la température est élevée et que l'abaissement qui précède la mort n'a pas commencé, l'injection de fortes quantités de sérum peut être curatrice.

Beaucoup de ces cobayes qui ont été traités, par le sérum, dans des conditions variées, et qui ont survécu, deviennent cachectiques et finissent par succomber, parfois après des mois.

Lorsqu'on fait le compte de ceux qui subsistent après 6 mois ou un an, on est étonné de voir combien ils sont peu nombreux. Chez ces petits rongeurs, les conséquences d'un empoisonnement diphtérique même peu intense se font sentir à longue échéance.

Les animaux les mieux immunisés contre la diphtérie fournissent un sérum dont les propriétés antitoxiques n'approchent pas de celles que le sérum antitétanique manifeste vis-à-vis du poison du tétanos. Il est commun d'avoir du sérum antitétanique dont un volume neutralise, *in vitro*, des centaines de volumes de toxine, et qui est préventif au cent millionième et même au delà. Cependant, ce sérum si extraordinairement antitoxique ne guérit pas un tétanos déclaré, tandis qu'un sérum antidiphtérique, incomparablement moins actif, donne des résultats thérapeutiques bien meilleurs.

Quelle action l'antitoxine diphtérique exerce-t-elle sur la toxine? Ces deux substances mêlées ensemble se neutralisent-elles mutuellement, ou continuent-elles à exister l'une à côté de l'autre? Si elles ne se saturent pas, pourquoi les effets du poison ne se manifestent-ils plus? Nous avons dit qu'un mélange de une partie de sérum et de neuf parties de toxine, injecté sous la peau d'un cobaye, est si inoffensif qu'il ne lui donne même pas d'œdème. Il semble bien que toute la toxine soit détruite. Ne nous hâtons pas de conclure. Le même mélange, qui ne cause pas de tuméfaction appréciable chez le cobaye, provoque un œdème marqué dans le tissu cellulaire du lapin et le tue à la longue, si on l'introduit dans ses veines. Le résultat change suivant la façon de faire l'expérience. Sans vouloir traiter ici cette importante question doctrinale, nous dirons que le sérum antidiphtérique n'est pas antitoxique dans le sens propre du mot; ajouté à la toxine il la laisse intacte; injecté aux animaux il agit sur leurs cellules en les rendant, pour un temps, comme insensibles au poison. La preuve en est dans ce fait que la quantité de sérum, amplement suffisante à préserver, contre une dose mortelle de virus ou de toxine, les cobayes neufs, ne retarde pas la mort de cobayes de même poids, dont la résistance a été affaiblie par des inoculations antérieures de microbes ou des injections de produits microbiens. Si l'antitoxine détruisait la toxine, la même quantité de sérum se montrerait efficace chez tous les cobayes de même poids. Des cochons d'Inde en parfait



tat de santé, mais vaccinés plusieurs semaines auparavant contre le choléra, d'autres qui avaient subi l'action soit du virus gourmeux, soit celle du *micro-bacillus prodigiosus* ou du bacille de Kiel, ont été tués par le bacille ou la toxine diphtériques, sans retard sur les témoins, malgré qu'ils aient reçu avant l'épreuve du sérum antidiphtérique. Au contraire, des cobayes, vierges de toute inoculation antérieure, résistaient parfaitement alors qu'on leur donnait une dose plus faible de sérum thérapeutique. L'explication naturelle de ces faits n'est-elle pas dans l'action du sérum sur les cellules? Les cellules bien vivaces des cobayes neufs répondent à la stimulation du sérum; chez les cobayes, aussi vigoureux en apparence, mais qui ont déjà été impressionnés par des produits microbiens, elles restent sans défense devant la toxine. L'étude de la réaction phagocytaire dans la diphtérie a été entreprise, à l'Institut Pasteur, par M. Gabritchewski; les constatations auxquelles il est arrivé s'accordent avec l'idée que les sérums préventifs sont stimulants et non antitoxiques<sup>1</sup>.

Le sérum que nous retirons des chevaux se conserve très-bien sans altération, car toutes les manipulations sont faites avec la plus grande pureté possible. Nous le gardons à l'obscurité, dans des flacons stérilisés, bien remplis, sans y ajouter autre chose qu'un morceau de camphre fondu. Le sérum desséché dans le vide est facile à transporter au loin, il retrouve ses propriétés préventives quand on le dissout à nouveau dans 8 ou 10 fois son poids d'eau pure. Cette solution donne une petite tuméfaction locale passagère, que ne produit pas le sérum naturel.

Il peut être utile de condenser, sous un faible volume, l'antitoxine trop diluée, celle du lait par exemple. Mais il nous semble inutile de précipiter celle du sérum pour la redissoudre ensuite. Pourquoi toutes ces manipulations, quand il est si facile d'avoir un sérum qui sort des vaisseaux plus actif que toutes les antitoxines prétendues concentrées?

#### IV

##### ACTION DU SÉRUM DANS LA DIPHTÉRIE DES MUQUEUSES.

La plupart des expériences sur la sérum-thérapie ont été faites sur des animaux inoculés sous la peau; M. Behring et ses

1. Voir à ce sujet dans ces *Annales*, mai 1892, le travail de M. Metchnikoff, *Sur le hog choléra*.

collaborateurs en citent quelques-unes, où la diphtérie était inoculée sur des muqueuses. Celles-ci sont surtout intéressantes, car en médecine pratique nous ne voyons pas le bacille diphtérique se développer au sein des tissus, mais à la surface de la gorge et du larynx, pour ainsi dire en dehors du corps. Provoquons donc la diphtérie sur les muqueuses des animaux, et voyons comment elle se comporte sous l'action du sérum : c'est la meilleure préparation au traitement de la diphtérie chez les enfants.

Rien n'est plus simple que de donner une diphtérie vulvaire et vaginale à un cobaye femelle ; on peut, comme l'a fait M. Loeffler, excorier la muqueuse, ou mieux encore, cautériser légèrement, avec une baguette de verre chauffée, la vulve et l'entrée du vagin, et ensemercer ensuite avec une culture de bacilles diphtériques virulents. Au bout de quelques heures, il y a de la rougeur et du gonflement des tissus ; une fausse membrane grisâtre, adhérente, s'étend sur la muqueuse œdématiée. La fièvre est forte, un écoulement se fait par le vagin, et, après 2 ou 3 jours, les symptômes de l'empoisonnement diphtérique se manifestent ; l'animal maigrit et succombe. Un grand avantage de ce procédé, c'est qu'il permet de suivre l'évolution de la lésion locale et de voir comment elle se modifie sous l'influence du traitement. Cette fausse membrane a la même structure que celles de l'enfant, elle contient des bacilles diphtériques et aussi des bactéries étrangères. Ce mode d'expérimentation, très commode, permet d'aborder la question des associations microbiennes dans la diphtérie.

*1° Sérum injecté préventivement.* — Les cobayes femelles résistent toujours si le sérum est injecté, à dose suffisante, avant l'inoculation sur la muqueuse du vagin. En procédant comme nous venons de le dire, il se forme, dans tous les cas, une fausse membrane ; mais, tandis que, chez les témoins, la muqueuse est rouge, œdématiée, que la température est élevée, que l'état général devient mauvais, chez les femelles traitées la rougeur est moins étendue, les tissus moins gonflés, la fièvre peu intense. Dès le second jour, les lésions locales diminuent, les fausses membranes se détachent et la réparation de la muqueuse commence. Des femelles de poids égaux ont été infectées de la même façon à la vulve : les unes, qui n'avaient pas eu de sérum,



sont mortes en 6 jours; les autres, qui en avaient reçu  $1/10,000$  de leur poids, ont très bien guéri. Quand la dose de sérum n'est pas assez forte, les animaux se rétablissent en apparence, mais succombent plus tard à la cachexie. Les choses se passent absolument de même si on injecte le sérum au moment de l'inoculation.

On peut aussi produire les fausses membranes à la face interne de l'oreille des lapins, d'abord en plaçant un anneau de caoutchouc à la base de l'oreille pour rendre celle-ci un peu œdémateuse, puis on brûle légèrement la peau et onensemence avec du bacille diphtérique. L'anneau de caoutchouc est alors enlevé, l'exsudat maintient humide la surface de culture et celle-ci se recouvre d'une belle fausse membrane. En enlevant l'oreille à diverses phases de la maladie, il est très facile de suivre sur des coupes ce qui se passe dans les tissus.

*2° Sérum injecté après l'inoculation.* — La fausse membrane est déjà bien développée après 12 heures, et la rougeur et la tuméfaction de la vulve sont très prononcées. Si on injecte à ce moment le sérum à la dose de  $1/10,000$  à  $1/10,00$  du poids de l'animal, celui-ci guérit très bien. Quelques heures après, l'œdème s'arrête, puis le gonflement diminue, et, le deuxième jour, les fausses membranes se détachent. Lorsque la guérison de la muqueuse est complète, on ne trouve plus de bacilles diphtériques.

On est étonné de la rapidité avec laquelle se détachent les fausses membranes et disparaissent les bacilles chez les cobayes traités, quand on les compare aux témoins qui succombent avec des lésions étendues du vagin, vers le 5<sup>e</sup> ou le 6<sup>e</sup> jour.

*3° Action du sérum sur les animaux inoculés dans la trachée.* — La diphtérie du larynx et de la trachée est de beaucoup la plus grave chez l'enfant. La culture du bacille s'étend souvent au poumon : alors la surface d'absorption du poison est énorme et l'intoxication rapide. En outre, la gêne respiratoire oblige à recourir à la trachéotomie, et la plaie trachéale, en facilitant les infections secondaires du poumon, augmente le danger.

Pour bien juger de ce que le sérum peut donner dans la pratique, il était donc indiqué de l'employer chez des animaux auxquels on a donné la diphtérie trachéale et laryngée.

Les expériences peuvent être faites sur les cobayes et sur les lapins, elles sont plus faciles chez ce dernier animal. La manière d'inoculer la diphtérie dans la trachée est simple : on fait la trachéotomie en incisant légèrement la trachée ; au moyen d'un fil de platine, on excorie la muqueuse, et on l'ensemence ensuite en introduisant le fil chargé de bacilles diphtériques. La plaie est refermée. Dès le lendemain, les animaux ainsi traités ont de la fièvre ; au bout de 48 heures, la respiration est gênée et de plus en plus bruyante, à mesure que les fausses membranes se développent ; on perçoit même, à distance, un bruit très caractéristique.

Les cobayes, auxquels nous donnions la diphtérie trachéale, mouraient d'ordinaire en 3 jours, quand ils n'étaient pas traités ; les lapins succombaient entre 3 et 5 jours. Chez ces animaux, la trachée et le larynx étaient injectés, des fausses membranes adhéraient à la muqueuse et s'étendaient parfois jusqu'aux premières ramifications bronchiques. Les poumons, congestionnés par places, contiennent quelques bacilles diphtériques.

Les cobayes et les lapins inoculés dans la trachée, après qu'ils ont reçu du sérum, ne prennent pas la diphtérie, ou du moins celle-ci ne se traduit par aucun malaise apparent.

*Expérience. Injection préventive de sérum avant la trachéotomie.* — Trois lapins de 1,400, 1,450 et 1,700 grammes reçoivent respectivement sous la peau 1/1,000, 1/50,000, 1/100,000 de leur poids de sérum anti-diphtérique. 24 heures après ils sont trachéotomisés et inoculés dans la trachée en même temps que deux lapins témoins.

Les lapins témoins meurent, l'un le 3<sup>e</sup>, l'autre le 5<sup>e</sup> jour.

Le lapin au 1/1,000 a une élévation de la température pendant quelques heures après l'opération et reste très bien portant. Un mois après il pèse 1,700 grammes.

Le lapin au 1/50,000 a une fièvre d'un peu plus longue durée, mais résiste très bien ; il pèse 1,650 grammes un mois après.

Le lapin au 1/100,000 est malade pendant deux jours et paraît se rétablir. Le 6<sup>e</sup> jour, son état devient plus mauvais, sa respiration est difficile, sa température de 40°,8. Il meurt le 9<sup>e</sup> jour. À l'autopsie, on trouve dans la trachée une fausse membrane énorme, épaisse, allant jusqu'aux premières divisions bronchiques. Elle contient peu de bacilles diphtériques, mais beaucoup de bactéries étrangères.

Lorsque la quantité de sérum n'est pas suffisante, après un



temps d'arrêt la maladie reprend. Nous avons vu aussi des cobayes, inoculés dans la trachée, et auxquels on avait donné préventivement trop peu de sérum, faire une diphtérie bénigne, puis mourir après plus de deux mois avec des lésions des reins et des capsules surrénales.

*Expérience. Sérum injecté après l'inoculation dans la trachée.* — Quatre lapins de même poids sont inoculés dans la trachée le 2 août 1893. Un sert de témoin, il meurt le 3<sup>e</sup> jour avec une fausse membrane étendue et les lésions typiques.

Lapin témoin, poids 1,850 grammes. Opéré le 2 août 1893 à 7 h. du matin; temp. à 2 h. du soir, 39°,3; à 6 h., 40°,1; à 10 h., 40°,4. — Le 3 août matin, 39°,4. Soir, 38°,6. Le 4 août matin, 37°,2. Soir, 36. Mort dans la nuit.

Le second lapin, opéré dans les mêmes conditions, le 2 août, pèse 1,450 grammes. Une demi-heure après l'opération, on lui injecte 2 c. c. de sérum sous la peau. Temp. à 2 h. après-midi, 39°,3; à 6 h., 39°,3; à 10 h., 39°,4. Le 3 août, temp. matin, 39°,5; soir, 39°,4. Le 4 août, temp. matin, 39°,4; soir, 39°,4. Le 5 août, temp. matin, 39°,3. Le 6 août, temp. matin, 39°,2. L'animal reste très bien portant.

Le troisième pèse 1,500 grammes. Six heures après l'opération, on lui injecte sous la peau 5 c. c. de sérum.

Le 2 août, à 2 h. après-midi, temp. 39°,6; 6 h., 40°,4; 10 h., 40°,4. Le 3 août, temp. matin, 39°,6; soir, 39°,4. Léger œdème au-devant de la trachée. Le 4 août, temp. matin, 39°,0; soir, 39°,3. Le 5 août, temp. matin, 39°,4. Le 6 août, temp. matin, 39°,3. L'animal reste en bonne santé et engraisse.

Le quatrième lapin, du poids de 1,550 grammes, reçoit sous la peau 10 c. c. de sérum. 24 heures seulement après l'opération. Le 2 août, temp. à 2 h. après-midi, 39°,6; à 6 h., 40°,1; à 10 h., 40°,1. Le 3 août, temp. matin, 39°,6; soir, 39°,4, œdème au-devant de la trachée. Le 4 août, temp. matin, 39°,0; soir, 39°,3. Le 5 août, temp. 39°,4. Le 6 août, temp. 39°,3. L'animal reste bien portant.

Cette expérience prouve combien l'injection du sérum est efficace pour arrêter une diphtérie déjà bien développée<sup>1</sup>.

4<sup>e</sup> *Sérum antidiphtérique dans les diphtéries avec association.* — Les diphtéries dans lesquelles le bacille spécifique est associé à certaines bactéries, notamment aux streptocoques, sont parmi les plus graves que l'on puisse observer. Le plus souvent, le

1. Chez les animaux guéris par le sérum on n'observe pas de ces paralysies fréquentes après les injections de toxine ou de virus diphtérique. Cependant, un lapin, traité un peu tardivement par le sérum, a présenté, un mois après, de la paralysie des pattes postérieures et a succombé cachectique.

mal se propage aux poumons, qui montrent à l'autopsie des foyers de broncho-pneumonie où l'on trouve le bacille diphtérique et le streptocoque. MM. Roux et Yersin ont déjà réalisé, chez les animaux, ces infections mixtes : ils ont fait voir qu'un bacille diphtérique, assez peu virulent pour ne pas tuer les cobayes, devient meurtrier pour eux si on l'inocule en même temps qu'un streptocoque lui-même peu offensif. Le sérum antidiphtérique est-il capable de guérir ces diphtéries compliquées ? C'est une question du plus haut intérêt à cause de la fréquence de ces formes mixtes chez les enfants. Elle a déjà été abordée par M. Funk, qui conclut de ses expériences que l'infection simultanée par le streptocoque et le bacille spécifique détermine une augmentation de la production de la toxine diphtérique, mais que la présence du streptocoque n'empêche en aucune façon l'action neutralisante du sérum sur la toxine diphtérique. Dans ces cas, pour obtenir des effets curatifs, il n'y a qu'à injecter davantage d'antitoxine.

M. Funk fait l'inoculation sous la peau ; nous avons inoculé dans la trachée pour réaliser autant que possible les conditions de la pratique. Après trachéotomie, les lapins ont reçu dans la trachée un mélange de streptocoque et de bacille diphtérique. Le streptocoque avait été pris chez un enfant atteint de diphtérie : c'était donc un de ces streptocoques auxquels on a affaire dans les diphtéries associées naturelles. Isolé à l'état de pureté, il ne trouble pas le bouillon, il n'est pas très virulent pour le lapin. 2 c. c., d'une culture récente, en bouillon, injectés dans les veines d'un lapin, le tuent seulement en 10 jours. 1 c. c., introduit sous la peau, détermine une plaque érysipélateuse, avec fièvre passagère, sans troubles sérieux de la santé. La même dose mise dans la trachée d'un lapin trachéotomisé lui donne une courte élévation de température sans malaise prononcé<sup>1</sup>. Quant au bacille diphtérique que nous avons associé à ce streptocoque, il est virulent : c'est celui qui a servi dans toutes nos expériences antérieures.

L'expérience suivante va nous montrer comment évolue,

1. *Expérience.* — Un lapin reçoit le 30 juillet 1893, dans la trachée, 1 c. c. de culture de streptocoque en bouillon. Le 31 juillet, temp. matin, 40°,0, soir 39°,0. Le 1<sup>er</sup> août, temp. matin, 39°,0, soir 39°,2. Le 2 août, temp. matin, 39°,0. Le 3 août, temp. matin, 38°,6. Le 4 août, temp. matin, 38°,6. L'animal reste bien portant dans la suite.



chez les lapins non traités, la diphtérie associée au streptocoque et inoculée dans la trachée.

*Expérience.* — Le 27 juillet 1893, un lapin du poids de 1,800 grammes est trachéotomisé et inoculé avec le mélange streptocoque-diphtérie, le matin à 8 heures. A 2 heures soir, temp. 40°,0; à 10 heures soir, temp. 40°,9. L'animal est mourant le 28 juillet dans la matinée. — *Autopsie.* Trachée très enflammée, remplie de spume, avec fausses membranes adhérentes à une muqueuse ulcérée par places. Poumons œdémateux, avec foyers de broncho-pneumonie contenant le streptocoque et le bacille diphtérique en abondance. La rate est grosse : ensemencée, elle donne une culture pure de streptocoque.

L'association des deux microbes cause donc chez le lapin une diphtérie à marche rapide, comme on en voit chez les tout jeunes enfants. Le tableau anatomo-pathologique est le même. Dans les deux cas il y a de la broncho-pneumonie avec sécrétion bronchique abondante.

Comment se comporte le sérum dans une maladie aussi grave ? C'est ce que nous fait connaître l'expérience suivante :

*Expérience.* — Quatre lapins sont trachéotomisés et inoculés dans la trachée avec le mélange des deux microbes, le 2 août 1893, dans la matinée. Un sert de témoin, les trois autres sont traités après des temps variables.

a. Lapin témoin. Poids, 1,800 grammes. Temp. 2 heures après-midi, 40°,3; 6 heures soir, 41°,3; 10 heures soir, 41°,3. — 3 août, temp. matin, 39°,6; soir, 39°,8. — 4 août, temp. matin, 39°,7; soir, 39°,8. — 5 août, temp. matin, 39°,9. Mort dans la journée.

b. Lapin du poids de 1,600 grammes, traité immédiatement après l'opération, par injection sous-cutanée de 2 c. c. de sérum. Temp. 2 heures soir, 40°,2; 6 heures soir, 40°,2; 10 heures soir, 40°,4. — 3 août, temp. matin, 39°,0, soir, 39°,1. — 4 août. Temp. matin, 39°,1; soir, 39°,4. — 5 août. temp. matin, 39°,8. — 6 août, temp. matin, 39°,5. L'animal reste bien portant.

c. Lapin du poids de 1,560 grammes, traité 6 heures après l'opération, par injection sous-cutanée de 5 c. c. de sérum. Temp. 2 heures soir, 40°,5; 6 heures soir, 40°,9; 10 heures soir, 40°,6. — 3 août, temp. matin, 40°,2; soir, 41°,0. — 4 août, temp. matin, 41°,0; soir, 40°,9. — 5 août, temp. matin, 40°,7. — 6 août, temp. matin, 41°,5. — 7 août, matin, 40°,9. Meurt dans la nuit du 8 au 9. Survie de trois jours sur le témoin. A l'autopsie, il y a des fausses membranes dans la trachée et des foyers de broncho-pneumonie.

d. Lapin du poids de 1,600 grammes, traité 12 heures après l'opération, par injection sous-cutanée de 10 c. c. de sérum. Temp. 2 heures soir, 40°,8; 6 heures soir, 41°,4; 10 heures soir, 41°,6. — 3 août, temp. matin, 41°,0;

soir, 41°,0. — 4 août, matin, 40°,6; soir, 40°,0. — 5 août, matin, 39°,4. Meurt dans la nuit. A l'autopsie, fausses membranes dans la trachée, foyers de broncho-pneumonie. Le sangensemencé donne une culture de streptocoque.

e. Lapin du poids de 4,760 grammes. Traité 24 heures après l'opération par injection sous-cutanée de 30 c. c. de sérum, il meurt le 5 août sans retard sur le témoin.

Le sérum qui a été employé est le même qui, injecté à la dose de 10 c. c., 24 heures après l'inoculation du bacille diphtérique pur dans la trachée, guérit très bien les lapins. La maladie causée par l'association du streptocoque au microbe de la diphtérie est donc bien plus difficile à guérir par le sérum que la diphtérie pure. Non pas qu'il y ait formation d'une plus grande quantité de toxine diphtérique, ou que l'action antitoxine du sérum soit empêchée, mais parce que les cellules frappées par le poison du streptocoque ne ressentent plus la stimulation de l'antitoxine. Dans d'autres expériences qu'il serait trop long de rapporter en détail, les animaux traités 12 heures après l'opération ont toujours succombé, malgré que les injections de sérum aient été répétées. Nous avons sauvé assez souvent les lapins traités après 6 et 8 heures en renouvelant à *plusieurs reprises* les injections de sérum thérapeutique. Il est très important d'injecter à nouveau du sérum pour assurer la guérison définitive.

Dans ces cas de diphtérie avec association de streptocoque, n'obtiendrait-on pas de meilleurs résultats en injectant simultanément du sérum antidiphtérique et du sérum de lapin immunisé contre l'érysipèle? M. le Dr Marchoux, qui travaille à l'Institut Pasteur, a mis à notre disposition du sérum de lapins, assez bien vaccinés contre le streptocoque pour ne pas souffrir de l'inoculation de grandes quantités de culture. Ce sérum, employé en même temps que l'antitoxine diphtérique, ne nous a pas donné de meilleurs résultats. Les animaux se sont comportés comme dans les expériences précédentes, avec cette seule différence qu'un lapin inoculé dans la trachée avec de la diphtérie pure a survécu plusieurs jours au témoin à la suite de l'injection de 5 c. c. du sérum anti-streptococcique. Peut-être le sérum des lapins n'était-il pas suffisamment efficace contre l'espèce de streptocoque qui a été employée?



Après tous ces essais sur la préparation du sérum antidiphthérique et sur son action chez les animaux inoculés, nous étions préparés à entreprendre le traitement de la diphthérie chez les enfants; c'est ce que nous avons fait dans les six premiers mois de cette année; les résultats obtenus sont consignés dans le mémoire qui suit.

## APPENDICE

I. Immunisation d'un cheval breton, entier, âgé de 3 ans, du poids de 420 kilogrammes. Observation de M. Nocard.

3 avril 1892. — On inocule, sous la peau de l'encolure, 2 c. c. d'une culture récente de bacille diphthérique très virulent, tuant un cobaye de 500 grammes en moins de 30 heures, à la dose de  $\frac{1}{3}$  de c. c. L'inoculation est faite le matin, la température étant de 37°,5. A huit heures du soir, elle est de 38°,8.

4 avril. — Temp. matin 38°,4; soir 38°,5. Petite tumeur au point d'inoculation

5 avril. — La tumeur a augmenté de volume; elle est aplatie et son centre est induré, tandis que la périphérie est molle. Temp. matin 37°,9; soir 38°,0.

6 avril. — La tumeur a la dimension de la main, elle est diffuse à son pourtour et dure au centre. Temp. matin 37°,7; soir 37°,7.

7 avril. — La tumeur est indolore; elle diminue. Temp. matin 37°,6; soir 37°,9.

Les jours suivants, la tumeur se réduit au volume d'une noix.

10 avril. — Nouvelle injection sous la peau de la paroi thoracique, en arrière de l'épaule droite, de 2 c. c. de culture diphthérique récente.

11 avril. — Temp. matin 39°,4; soir 40°,4. Tumeur diffuse, indolore, de l'étendue de la main.

12 avril. — Temp. matin 38°,7; soir 38°,6. La tumeur s'étend encore; elle est aplatie, indurée au centre.

13 avril. — L'induration centrale s'accroît. Temp. matin 37°,9; soir 38°,0.

14 avril. — Temp. matin 37°,9; soir 37°,8. La tumeur de la première inoculation est effacée; celle de la seconde diminue.

15 avril. — Temp. matin 37°,6; soir 38°,0. La tumeur a le volume d'une noix.

21 avril. — Injection sous la peau, en arrière de l'épaule gauche, de 2 c. c. de culture récente de diphthérie. Temp. soir 39°,4. La tuméfaction commence.

22 avril. — Temp. soir 38°,8.

23 avril. — Temp. matin 39°,8; soir 39°,6.

24 avril. — Temp. matin 39°,8; soir 39°,7.

25 avril. — Temp. matin 39°,1; soir 39°,0.

26 avril. — Temp. matin 38°,5; soir 38°,3.

27 avril. — Temp. matin 37°,7; soir 38°,2. — L'animal est en parfaite santé; la tumeur passe par les phases ordinaires, elle disparaît le 30 avril, tandis que la précédente persiste encore.

2 mai. — Inoculation sous la peau de l'encolure, à droite, de 2 c. c. 1/2 de culture diphtérique récente. Temp. soir 38°,3.

3 mai. — Temp. matin 37°,9; soir 37°,7. La tumeur est formée, molle à la périphérie, dure au centre.

12 mai. — Tumeur très petite, persistante jusqu'au 30. La température reste normale.

13 mai. — Inoculation de 5 c. c. de culture récente de diphtérie sous la peau de l'encolure, à droite. Temp. matin 38°,6; soir 39°,5. Développement rapide de la tumeur. La respiration est accélérée et courte. Pulsations : 65 par minute.

14 mai. — Temp. matin 38°,7; soir 38°,8. Tumeur dure au centre, molle dans les parties déclives.

15 mai. — Temp. matin 38°,8; soir 38°,3. La tumeur s'indure au centre.

31 mai. — Inoculation de 12 c. c. de culture diphtérique, en arrière du coude gauche. Temp. matin 38°,2; soir 38°,8. Tuméfaction assez étendue.

1<sup>er</sup> juin. — Temp. matin 38°,5; soir 39°,3. Œdème très agrandi; le cheval se défend quand on l'approche.

2 juin. — Temp. matin 38°,7; soir 39°,2.

3 juin. — Temp. matin 38°,6; soir 38°,5. L'œdème diminue.

4 juin. — Temp. matin 38°,3; soir 38°,6. L'œdème diminue et est effacé le 6 juin.

14 juin. — Inoculation de 5 c. c. de culture pure, en cinq endroits différents, sur les côtés, à l'encolure, au poitrail. Temp. matin 37°,6; soir 39°,1.

15 juin. — Temp. matin 37°,9; soir 38°,3. A chaque piqûre, il se forme une tumeur plus petite que les précédentes.

16 juin. — Temp. matin 37°,9; soir 38°,2. Les tumeurs commencent à s'indurer.

20 juin. — Temp. matin 38°,0; soir 38°,3. Trois des tumeurs ont disparu, les autres sont très réduites.

25 juin. — Inoculation de 5 c. c. de culture diphtérique à l'encolure et en arrière de l'épaule droite. Temp. matin 38°,1; soir 38°,8. La tuméfaction commence le soir.

26 juin. — Temp. matin 38°,7; soir 38°,5. Les tumeurs augmentent.

27 juin. — Les tumeurs sont moins étendues et leur induration commence. Elles évoluent comme les précédentes, mais plus vite; leur disparition est plus rapide. Une tumeur, suite de l'inoculation du 10 avril, persiste encore sous forme d'un noyau très dur. Elle ne disparaît complètement que le 2 juillet.

7 juillet. — Inoculation de 5 c. c. de culture diphtérique récente, en avant de l'épaule droite. Temp. matin 38°,3; soir 39°,0.

8 juillet. — Temp. matin 38°,2; soir 39°,0. Tuméfaction moins rapide, moins étendue.



A partir du 10 juillet, la température est normale; le 13, la tumeur de la dernière inoculation a le volume d'une noisette; elle est dure et indolore.

13 juillet. — Inoculation de 5 c. c. de culture diphtérique récente, en deux piqûres en arrière des côtes. Temp. matin 38°,3; soir 39°,0.

14 juillet. — Temp. matin 38°,6. Les tumeurs sont moins saillantes, moins volumineuses que les précédentes.

15 juillet. — Température normale; les tumeurs se réduisent. Le 18, elles sont très dures.

27 juillet. — Inoculation sous-cutanée de 5 c. c. de culture récente. Mêmes effets que précédemment, mais moins marqués.

Du 3 avril au 1<sup>er</sup> août 1892, ce cheval a reçu sous la peau 50 c. c. de culture diphtérique très virulente en 11 injections. Chaque fois, il a éprouvé une tuméfaction locale sans que son état général soit sérieusement troublé. On le laisse reposer jusqu'au 20 octobre. A ce moment, on reprend les inoculations de culture récente et virulente sous la peau. Comme précédemment, il se produit, chaque fois, une tumeur tout aussi forte, mais la réaction fébrile est nulle ou insignifiante.

16 novembre. — Le cheval ayant reçu depuis le début de l'expérience 60 c. c. de culture, on le saigne pour éprouver le pouvoir immunisant de son sérum. A un cobaye de 400 grammes on injecte 4 c. c. de ce sérum, soit 1/100 de son poids; 24 heures après il est inoculé avec 1 c. c. de culture diphtérique récente très virulente, en même temps qu'un témoin. Celui-ci meurt en moins de 24 heures, le cobaye au sérum succombe neuf jours après. — A un autre cobaye du poids de 400 grammes, on inocule 1/4 de c. c. de la même culture diphtérique, âgée de 36 heures; puis, douze heures après, on lui injecte la quatre-vingtième partie de son poids de sérum (6 c. c.). Il a une escharre étendue au point d'inoculation, mais reste vivant. Un troisième cobaye reçoit sous la peau 1/10 c. c. de toxine diphtérique en même temps qu'un cobaye témoin. Puis, aussitôt, on injecte au premier cobaye 2 c. c. 1/2 de sérum, soit un peu plus du 1/200 de son poids. Le témoin meurt en 5 jours, le traité résiste; au bout d'un mois, il commence à maigrir et il succombe le 60<sup>e</sup> jour après le début de l'expérience.

Le pouvoir préventif et antitoxique du sérum de ce cheval était donc faible au mois de novembre 1892, malgré les nombreuses inoculations de bacilles vivants qu'on lui avait faites.

Celles-ci furent continuées du 16 novembre 1892 au 22 février 1893. Le cheval reçut ainsi 126 c. c. de culture en 13 injections. Chacune d'elles est suivie de la formation d'une tumeur dont le centre s'abcède, malgré toutes les précautions antiseptiques prises pour faire l'injection. Le pus ensemené donne des cultures pures de bacille diphtérique virulent. Les abcès, une fois ouverts, se cicatrisent très vite. La réaction générale est au contraire moins prononcée, la température ne s'est élevée qu'une fois à 39°,0. Le reste du temps elle a été normale ou à très peu près.

En décembre 1892, le sérum est éprouvé. Injecté aux cobayes, 12 heures avant l'inoculation de 1 c. c. de culture diphtérique très virulente, il les préserve à la dose de 1/300 de leur poids; à la dose de 1/1000, il leur procure une survie de 7 à 10 jours sur les témoins.

Au mois de février 1893, le cheval est devenu très difficile à manier, il se défend énergiquement et ne peut être abordé sans danger. On se décide à le châtrer. L'opération, faite le 24 février, a les suites les plus simples. On laisse remettre l'animal et, au commencement de mars, on lui prend du sang. Le sérum injecté aux cobayes, 12 heures avant la culture, est préventif au 1/1000.

A partir du 15 mars 1893, pour éviter la production des abcès qui avaient rendu le cheval difficile à manier, on injecte les cultures dans la jugulaire, ce qui permet d'augmenter les doses.

15 mars. — Injection de 5 c. c. de culture dans la jugulaire : pas de réaction locale, ni générale.

10 mars. — Nouvelle injection de 10 c. c. de culture, aucun effet appréciable.

28 mars. — Injection dans la jugulaire droite de 23 c. c. de culture. Réaction fébrile passagère. Temp. le soir 38°, 9.

11 avril. — Injection de 23 c. c. de culture dans la jugulaire droite. Un peu de liquide a sans doute pénétré dans la gaine de la veine : il y a un engorgement autour du vaisseau. La température dépasse 39°. Puis tout rentre dans l'ordre, l'engorgement disparaît peu à peu, il n'y a pas eu de phlébite.

24 avril. — Injection de 23 c. c. de culture récente dans la jugulaire gauche ; petit engorgement péri-vasculaire. Réaction fébrile, temp. 39°, 0. Le 29 avril, l'engorgement a disparu.

1<sup>er</sup> mai. — Injection de 25 c. c. de culture dans la jugulaire droite. Pas d'engorgement. Température normale.

8 mai. — Injection de 25 c. c. de culture dans la jugulaire gauche. Pas de réaction.

15 mai. — Injection de 25 c. c. de culture dans la jugulaire droite. Pas de réaction.

19 mai. — Injection de 25 c. c. de culture dans la jugulaire droite et inoculation de 5 c. c. de culture sous la peau de l'épaule droite. Pas de réaction générale, réaction locale insignifiante.

En deux mois, du 15 mars au 20 mai, ce cheval a reçu près de 200 c. c. de culture diphtérique, récente et très virulente, dans les veines. Le 22 juin, on éprouve son sérum : il est préventif au 1/1000° contre une dose de 1 c. c. de culture diphtérique âgée de 36 heures.

De temps en temps on lui injecte 25 c. c. de culture dans la jugulaire, sans qu'il en éprouve aucun effet.

Au mois de mars 1894, il a reçu près de 400 nouveaux c. c. de culture dans le sang. Le sérum a un pouvoir préventif de 10,000.

Dans le cours de deux années, plus de 800 c. c. de culture diphtérique très active ont été injectés dans les veines de ce cheval ou sous sa peau, cependant le pouvoir préventif de son sérum est relativement peu élevé. Pour l'augmenter, on introduit dans le sang de grandes doses de toxine diphtérique.

23 mars 1894. — La temp. du cheval à 2 heures de l'après-midi est de 38° 7 : on injecte dans la jugulaire 300 c. c. de toxine diphtérique qui tue



un cobaye de 500 grammes en 4 jours, à la dose de 1/10. de c. c. A 4 h., temp. 40°,5; à 8 h. temp. 40°,7. — Le 24 mars, temp. matin 38°,9, soir 38°,5. — Le 25 mars, temp. matin 38°,3, soir 38°,6. — A partir du 27 mars, la température ne dépasse pas 38°. Excepté le jour de l'injection, le cheval a toujours bien mangé.

Le 14 avril, on pratique une saignée. Pouvoir préventif du sérum, 50,000. Les cobayes qui n'en reçoivent que 1/100,000 de leur poids ont une survie de 6 jours sur les témoins.

Immédiatement après la saignée, la canule restant en place, on introduit 280 c. c. de toxine. L'injection n'est suivie d'aucun trouble général. Elle est faite à 9 h. du matin, la temp. étant 38°,0; à 11 h., temp. 39°,2; — à 2 h., temp. 39°,3 — à 6 h., temp. 39°,3. — Le 15 avril, temp. matin 38°,3; soir 38°,4.

Le 7 mai, nouvelle saignée. Le pouvoir préventif du sang est supérieur à 50,000, inférieur à 100,000. Les cobayes qui ont reçu 1/100,000 de leur poids de sérum et que l'on éprouve 24 h. après par inoculation de 1 c. c. de culture, âgée de 36 h., ont une survie de 15 jours sur les témoins qui ont succombé en moins de 30 heures.

Immédiatement après la saignée, à 10 h. du matin, la temp. du cheval étant de 38°,1, on injecte dans la jugulaire 350 c. c. de toxine. A 11 h., temp. 39°,0; à 2 h., temp. 39°,3; à 6 h., 39°,1. — Le 8 mai, temp. matin 38°,34; soir 38°,4.

Le 31 mai, nouvelle saignée. Le pouvoir préventif du sérum est compris entre 50,000 et 100,000.

Immédiatement après la saignée, injection dans la jugulaire de 250 c. c. de toxine, additionnée de 25 c. de culture diphtérique récente et très virulente. L'opération est faite à 4 h. du soir; temp. 37°,9; — à 7 h. 1/2, temp. 39°,0; — à 9 h. 1/2, 39°,8. — Le 1<sup>er</sup> juin, temp. matin 38°,6, soir 38°,2. Le 2 juin, temp. matin 38°,2. Le 2 juin, temp. matin 37°,4, soir 38°,0.

Le 26 juin, saignée. Le pouvoir présentif du sérum est toujours compris entre 50,000 et 100,000. Les cobayes qui reçoivent 1/100,000 de leur poids ont de longues survies, mais finissent par mourir. Le sérum mélangé à la toxine la neutralise à la dose de 1/40 de c. c. pour 1 c. c. de toxine.

Immédiatement après la saignée, injection dans la veine de 260 c. c. de toxine. 9 h. matin, temp. 38°,0; midi, 39°,4; 5 h., 39°,8. 27 juin, temp. matin 38°,0; soir 37°,9.

II. — Immunisation d'un cheval, par injection de toxine diphtérique. Cheval de 400 kilogrammes environ. Agé de sept ans.

La température du cheval prise matin et soir du 1<sup>er</sup> au 4 avril 1893 est en moyenne de 37°,0 le matin et de 37°,9 le soir.

Le 4 avril, il reçoit sous la peau de l'encolure 5 c. c. d'un mélange de 3 parties de toxine pour 2 de liqueur de Gram. Pas de réaction locale. Pendant les jours qui suivent, la température est plutôt basse : 36°,5 à 36°,7 le matin; 36°,7 à 37°,7, le soir.

8 avril. — Nouvelle injection semblable à la précédente. Le 9, le point d'injection est un peu douloureux, la température ne varie pas sensiblement, elle ne dépasse pas 38°,7 le soir.

16 avril. — La température est de 38°,4, le matin et le soir.

18 avril. — Injection de 10 c. c. d'un mélange : toxine 6, liqueur de Gram 4.

19 avril. — Œdème assez marqué qui devient dur et persiste jusqu'au 30. A partir du 21 avril, il y a une légère augmentation de la température sans que celle-ci dépasse 38°,7 le soir.

Le 27 avril, ce cheval étant en parfaite santé, reçoit 15 c. c. du mélange : toxine 12, liqueur de Gram 3.

28 avril. — Petit œdème dissipé dès le 30. Pas d'élévation de température. Le 1<sup>er</sup> mai, elle est même un peu au-dessous de la normale : 36°,9 le matin, 37°,5 le soir.

3 mai. — Injection de 15 c. c. du mélange : toxine 12, liqueur de Gram 3.

4 mai. — Œdème assez fort qui gagne les parties déclives, le 5 mai il a disparu. La température la plus haute a été 38°,0.

10 juin. — Injection de 10 c. c. d'un mélange : toxine 9, liqueur de Gram 1. Le soir œdème peu étendu, température 38°,3. Le 14, l'œdème a disparu. Température normale.

22 juin. — Injection de 12 c. c. de toxine pure; œdème local; le soir, température 38°,4. Le lendemain, l'œdème a disparu.

1<sup>er</sup> juillet. — Injection de 15 c. c. de toxine pure. Le soir, l'œdème mesure 25 centimètres de long, sur 15 de large. La température est de 38°,6. En deux jours, l'œdème a disparu.

12 juillet. — Injection en 3 endroits différents de 35 c. c. de toxine. Petit œdème à chaque piqure. Température le soir 38°,7, le lendemain température normale.

18 juillet. — Injection sous cutanée de 30 c. c. de toxine pure.

29 juillet. — — — 75 c. c. —

7 août. — — — 50 c. c. —

La toxine injectée est très active, elle tue un cobaye de 500 grammes en 48-50 heures, à la dose de 1/10 de c. c. Après chacune de ces injections il y a eu de l'œdème local, sans élévation notable de température. Le cheval est gai et augmente de poids.

Le 18 août, on fait pénétrer lentement dans le tissu cellulaire, en arrière de l'épaule, 230 c. c. de toxine pure. Un œdème volumineux se produit qui met 4 jours à se dissiper. Le soir température 38°,8.

9 août. — Température le matin 38°,4; le soir 38°,0.

20 août. — Température le soir 37°,4.

30 août. — Nouvelle injection sous-cutanée de 200 c. c. de toxine pure. Œdème local qui dure trois jours. Pas d'élévation de température.

5 septembre. — Injection de 200 c. c. sous la peau.

27 — — — 200 —

3 octobre. — — — 200 —

10 octobre. — — — 300 —

L'état général est excellent; l'œdème qui a suivi chaque injection ne persiste pas plus de trois jours. Les oscillations de la température n'ont pas dépassé 0°, 8.

Du 4 avril au 10 octobre, ce cheval a donc reçu, sous la peau, près de deux litres de toxine diphtérique, dont 1,700 c. c. de toxine pure.



Le 4 novembre, on le saigne. Le sérum a un pouvoir préventif égal à 1,000.

Immédiatement après la saignée, le cheval reçoit dans la jugulaire 450 c. c. de toxine pure. Il sue assez abondamment pendant quelques instants, il est un peu abattu pendant quelques heures, la température atteint 39°,0. Le lendemain il est rétabli.

23 novembre. — Nouvelle injection de 500 c. c. de toxine dans la jugulaire. Les choses se passent comme le 4 novembre.

12 décembre. — Injection dans la jugulaire de 600 c. c. de toxine. Sueurs, abattement et fièvre le soir (39°,4). Le lendemain, l'appétit est revenu.

27 décembre. — Saignée et injection de 500 c. c. de toxine, suivie des mêmes phénomènes que précédemment. Le pouvoir préventif du sérum a été doublé; sous l'influence de l'injection de 1,600 c. c. de toxine, il est de 10,000.

6 janvier. — Saignée et injection de 500 c. c. de toxine. Le pouvoir préventif est supérieur à 20,000, inférieur à 50,000. Les cobayes qui en reçoivent 1/50,000 de leur poids ont une survie de sept jours sur les témoins.

9 février. — Saignée et injection intra-veineuse de 200 c. c. de toxine. Aussitôt après l'injection, le cheval éprouvé des crampes, il titube sur les pattes de derrière, comme s'il allait tomber. Au bout de quelques minutes, il reprend son aplomb, il sue abondamment, sa température monte à 39°,5 et il reste abattu pendant 24 heures.

22 février. — Saignée et injection de 400 c. c. de toxine. Un quart d'heure après l'injection, le cheval se couche pendant une dizaine de minutes; il est couvert de sueurs froides, le pouls est petit et tendu, la température s'élève à 39°,8. 24 heures après, il est vif et mange bien.

Le pouvoir préventif du sérum est compris entre 50,000 et 100,000.

20 mars. — Saignée et injection de 500 c. c. de toxine. L'animal éprouve quelques crampes, il a des sueurs, mais se rétablit en quelques instants. Cinq heures après l'injection, température 39°,0.

Le pouvoir préventif du sérum est supérieur à 50,000, les cobayes qui reçoivent 1/100,000 de leur poids ont une survie de quelques jours.

10 avril. — Nouvelle saignée et injection de 500 c. c. de toxine dans la jugulaire. Très légers malaises après l'opération.

1<sup>er</sup> mai. — Saignée et injection de 500 c. c. de toxine. Quelques crampes après l'opération. Le soir, bon appétit. Température 38°,7. Le pouvoir préventif du sérum est de 100,000.

7 mai. — Injection sous-cutanée de 5 c. c. de toxine. Le 8, le 9, le 10, le 14, le 16, le 21, le 22, le 24, le 26, le 29 et le 31 mai, injections sous-cutanées de 5 c. c. de toxine. A chaque injection, petit œdème dissipé en 24 heures. Santé parfaite.

5 juin. — Saignée et injection de 400 c. c. de toxine aussitôt; après quelques instants, il est remis. Le soir, il mange comme à l'ordinaire.

Le pouvoir préventif du sérum est un peu supérieur à 100,000.

La méthode des grandes injections intraveineuses de toxine diphtérique, à intervalles éloignés, nous paraît donner un sérum moins actif que celle des injections sous-cutanées fréquemment répétées.

III. Immunisation d'une vache bretonne, pleine. Observation de M. Nocard.

23 février. — On injecte sous la peau de la vache 20 c. c. de sérum de cheval dont le pouvoir préventif est voisin de 100,000. Temp. avant l'injection 38°, 8. — Le soir 39°, 7. — Le 26 février, température normale.

26 février. — La vache reçoit sous la peau 40 gouttes de toxine diphtérique très forte. L'injection est répétée, dans les mêmes conditions jusqu'au 7 mars. Chaque fois il se produit une réaction locale, peu étendue, vite dissipée, la température reste normale.

7 mars. — La dose de toxine est portée à 13 gouttes : pas de réaction fébrile, toujours un petit gonflement au point d'injection. La dose de toxine est augmentée peu à peu, et on laisse parfois un jour d'intervalle entre deux injections. A chaque augmentation, il y a une ascension de température de 0°, 5 à 1°.

20 mars. — On porte brusquement la dose de toxine de 20 gouttes à 30 gouttes, la température monte de 38°, 5 à 40° c. Le lendemain elle est à 38°, 5. Jusqu'au 28 avril, jour de la parturition, la vache a absorbé 53 c. c. de toxine. Le 1<sup>er</sup> mai, les injections sont reprises : après chacune d'elles, il y a une élévation de température de 0°, 5 à 1°, puis la réaction devient moins forte, malgré que l'on injecte, à la fin jusqu'à 15 c. c. en une seule fois.

20 juillet. — La vache a reçu en tout 551 c. c. de toxine sous la peau, sa santé est restée parfaite. Elle fournit six litres de lait par jour.

Le pouvoir préventif de son sérum est de vingt mille.

---

# TROIS CENTS CAS DE DIPHTÉRIE TRAITÉS PAR LE SÉRUM ANTIDIPHTÉRIQUE

PAR

M. E. ROUX

Chef de service à l'Institut Pasteur.

M. L. MARTIN

ET

M. A. CHAILLOU

Préparateur à l'Institut Pasteur. Interne des Hôpitaux.

Interne des Hôpitaux.

---

Il nous a paru qu'un essai vraiment scientifique du nouveau traitement antidiphtérique ne pouvait pas être fait en confiant le sérum à différents médecins qui l'emploieraient suivant les circonstances. Nous avons pensé qu'il devait être appliqué d'abord, et pendant plusieurs mois consécutifs, dans un service d'hôpital qui reçoit beaucoup de malades présentant la diphtérie à tous les degrés d'intensité. Un service était tout désigné pour cette expérience en grand, c'est celui de la diphtérie à l'Hôpital des Enfants-Malades. Sa proximité de l'Institut Pasteur rendait notre tâche plus facile, et c'est dans ce même service que MM. Roux et Yersin ont fait leurs recherches, que MM. Martin et Chaillou ont étudié cliniquement et bactériologiquement plus de 400 cas de diphtérie. La façon dont la diphtérie se comporte à l'Hôpital des Enfants nous était donc familière, et par conséquent il nous était plus facile de saisir les modifications que le nouveau traitement allait apporter à la marche habituelle de la maladie. De plus, nous étions assurés de trouver bon accueil près des chefs du service; n'est-ce pas, en effet, la bienveillance éclairée de M. Jules Simon, médecin de l'Hôpital des Enfants, qui a procuré à MM. Roux et Yersin, à MM. Martin et Chaillou les matériaux de leurs études? Cette fois encore, M. Jules Simon, M. Descroizilles, M. le professeur Grancher et M. Marfan nous ont montré le plus vif intérêt, ils ont mis leurs services à notre disposition, et les résultats que nous publions plus bas ont été acquis



sous leurs yeux. Nous leur exprimons ici toute notre reconnaissance. Nous adressons aussi nos remerciements à MM. les internes du service, MM. Pompidor, Zuber et Hallé, et à leurs collègues de l'hôpital MM. Damaye, Potel, Jorand, Morel, Bayeux, Magdeleine, Bureau et Rudeau ; non seulement ils ont suivi nos essais, mais, à maintes reprises, ils ont été pour nous des collaborateurs précieux.

Notre travail n'aurait pu être aussi facilement accompli sans le concours dévoué de M<sup>me</sup> Daussoir-Kerleux, surveillante du pavillon. Elle nous a donné dans cette circonstance l'aide intelligente que depuis dix ans elle n'a jamais marchandé à ceux qui veulent étudier la diphtérie. Le personnel qu'elle dirige a secondé nos efforts avec le même esprit d'abnégation : que tous reçoivent nos remerciements.

C'est le 1<sup>er</sup> février 1894 que nous avons commencé à traiter les enfants diphtériques. A cette époque nous avions plusieurs chevaux bien immunisés : nous pouvions donc employer largement le sérum, nous étions sûrs de n'en pas manquer. Chaque jour, nous avons fait notre visite au pavillon et nous avons traité tous les enfants que nous y trouvions, quel que soit leur état. Il n'a été fait aucun choix, de sorte que les résultats bruts des mois de traitement peuvent être mis en regard de ceux que l'on avait avant : ils sont comparables. Rien n'a été changé aux soins donnés aux malades, le traitement local est resté le même (glycérine et acide salicylique, lavages à l'eau boriquée), le sérum est le seul élément nouveau introduit : c'est donc à lui qu'il faut attribuer les changements survenus.

La statistique du service de la diphtérie est établie pour les années antérieures avec un soin parfait par M. le directeur de l'hôpital et par M<sup>me</sup> la surveillante : elle nous donnera tous les éléments nécessaires à une comparaison. Enfin, les expériences ont été faites du 1<sup>er</sup> février au 24 juillet, pendant les mois d'hiver où la diphtérie est fréquente et grave et pendant les mois d'été où elle est notablement plus rare. D'ailleurs il existe à Paris un autre hôpital d'enfants, avec un service de diphtériques : c'est l'hôpital Trousseau ; le sérum n'y a pas été employé, il sera pour nous un terme précieux de comparaison.

Avant d'entrer dans le détail du traitement et des observa-

tions, nous donnerons des chiffres bruts qui parleront tout de suite à l'esprit.

Pendant les années 1890, 1891, 1892 et 1893, 3,971 enfants sont entrés au pavillon de la diphtérie, ils ont fourni 2,029 décès. Le pourcentage de la mortalité totale est le suivant :

1890.....	53,88 0/0.
1891.....	52,45
1892.....	47,64
1893.....	48,47
Soit une moyenne de.....	51,71

Du 1<sup>er</sup> février au 24 juillet 1894, le traitement par le sérum a été appliqué. Sur 448 enfants entrés au pavillon, il y a eu 109 décès :

Soit..... 24,5 0/0.

Toutes les conditions étant restées les mêmes, la différence entre 51,71 0/0 et 24,5 0/0 mesure le bénéfice procuré par le traitement.

Pendant les mêmes mois de février, mars, avril, mai et juin 1894, il entrait à l'hôpital Trousseau 520 enfants qui n'ont pas reçu de sérum : il en est mort 316, soit une mortalité de 60 0/0.

On ne dira donc pas que l'épidémie pendant laquelle nous avons opéré était une épidémie bénigne.

Mais il convient de distinguer entre les angines et les croups trachéotomisés qui sont infiniment plus graves.

*Statistique des angines à l'hôpital des Enfants-Malades :*

Mortalité générale 1890.....	47,30 0/0.
1891.....	46,64
1892.....	38,80
1893.....	32,02
Soit une moyenne de.....	33,94 0/0.

Pendant les mois de traitement, de février à juillet 1894, la mortalité totale a été de 12 0/0.

Pendant le même temps à l'hôpital Trousseau elle a été, sans l'emploi du sérum, de 32 0/0.

*Statistique des croups opérés à l'hôpital des Enfants-Malades :*

Mortalité générale 1890.....	76,35 0/0.
1891.....	68,36 0/0.
1892.....	74,60
1893.....	73,45
Soit une moyenne de.....	73,49 0/0.

Pendant les mois de traitement, de février à juillet 1894, la mortalité totale a été de 49 0/0.

Pendant le même temps, à l'hôpital Trousseau, elle était, sans l'emploi du sérum, de 86 0/0.

Les chiffres ci-dessus sont absolument comparables entre eux; ce sont des nombres bruts qui ont leur éloquence, ils proclament la supériorité du traitement par le sérum antidiphtérique.

Tels que nous venons de les donner, ces chiffres ne tiennent pas compte du fait qu'au pavillon de la diphtérie entrent des enfants qui ne sont pas diphtériques. Ils ont bien des angines à fausses membranes et même parfois du croup, mais sans bacilles de Klebs-Löffler. Ces affections, déterminées par d'autres bactéries, sont bien moins dangereuses que la diphtérie vraie; leur mortalité est très peu élevée, puisque MM. Martin et Chaillou en ont observé 79 cas avec un seul décès, dans ce même pavillon de l'Hôpital des Enfants, et que M. Tezenas, à Lyon, en a décrit 146 cas avec trois décès. Ces fausses diphtéries ne sont pas rares; MM. Roux et Yersin ont signalé qu'un quart des enfants qui entrent au pavillon n'ont pas la diphtérie; MM. Martin et Chaillou trouvent une proportion encore plus forte. Il convient donc de déduire tous ces cas, ils mettent au profit du sérum des succès qui ne lui sont pas dus. Dans une statistique rigoureuse ne doivent figurer que les angines et les laryngites reconnues diphtériques à l'examen bactériologique.

En conséquence, de nos 448 enfants traités, il faut en retrancher 128 qui n'avaient pas la diphtérie: il en reste 320, parmi lesquels 20 ont succombé dès leur entrée à l'hôpital; ils n'ont point reçu de sérum, ils ne peuvent être maintenus parmi les traités. En réalité, du 1<sup>er</sup> février au 24 juillet 1894, il est entré au pavillon seulement 300 enfants diphtériques, c'est sur ceux-là qu'il faut apprécier l'action du sérum.

Ces 300 enfants diphtériques, traités par le sérum, ont donné 78 décès; soit une mortalité de 26 0/0.

Les travaux antérieurs de MM. Roux et Yersin, de MM. Martin et Chaillou ont établi que, dans le même hôpital, la mortalité des enfants atteints de diphtérie, constatée par l'examen bactériologique, était environ de 50 0/0.

De la comparaison de ces chiffres rectifiés, ne comprenant



que des diphtéries authentiques, on peut conclure combien le sérum a sauvé d'existences.

La diphtérie est toujours grave à Paris; on peut se faire une idée de ce qu'elle était, pendant que nous avons appliqué le traitement, en se reportant à la mortalité fournie par l'hôpital Trousseau, à la même époque. L'inoculation, aux cobayes, des bacilles diphtériques isolés des fausses membranes a été faite 65 fois: elle a causé la mort des animaux en moins de 30 heures dans 60 cas, en 5 à 7 jours dans 3 cas, et n'a pas tué dans deux cas seulement.

Nous allons signaler maintenant tout ce qui nous a paru digne d'être relevé dans les observations de nos petits malades, pour permettre au lecteur d'apprécier les effets du sérum et de se faire une idée de la manière dont il a été administré.

Le sérum était fourni par des chevaux immunisés comme nous l'avons dit dans le mémoire précédent, son activité était comprise entre 50,000 et 100,000. C'est-à-dire qu'un cobaye qui en reçoit  $1/50,000$  de son poids supporte, 12 heures après, une dose de virus vivant ou de toxine, capable de tuer en moins de 30 heures des cobayes témoins. Ceux qui ne reçoivent que  $1/100,000$  de leur poids ont une survie de 6 à 15 jours. Un centimètre cube de toxine mélangé à  $1/10$  et même à  $1/30$  de centimètre cube de sérum devient tout à fait inoffensif pour les cobayes; injecté dans le tissu cellulaire, il ne donne pas d'œdème.

A tous les entrants, nous donnions systématiquement 20 c. c. de sérum, en une seule piqûre, sous la peau du flanc. Si l'examen bactériologique établissait que le malade n'était pas diphtérique, l'injection n'était pas renouvelée. 128 enfants atteints d'angines diverses ont été ainsi traités sans le moindre inconvénient; il nous a même semblé que dans bien des cas leur angine était améliorée. Ils sont restés quelques jours dans le pavillon, exposés à la contagion sans être contaminés. C'est là une expérience qui démontre la valeur prophylactique du sérum.

Lorsque l'injection est bien faite, et dans le tissu sous-cutané, elle n'est pas douloureuse: en quelques instants le sérum est résorbé. Dans l'immense majorité des cas, il n'y a aucune réaction locale; si les précautions antiseptiques ont été négligées, il se produit une rougeur qui s'efface en 24-48 heures. Trois fois seulement nous avons eu un abcès qui a guéri rapide-

ment après avoir été incisé<sup>1</sup>. Chez les diphtériques, 24 heures après la première injection, nous en faisons encore une autre de 20 ou de 10 c. c., qui était en général suffisante pour conduire à bien la guérison. C'est le pouls et la température qui nous servaient de guide; si celle-ci se maintenait élevée, nous injectons encore 20 ou 10 c. c. Le poids moyen des enfants traités est de 14 kilogr., de sorte que, dès la première injection, ils recevaient un peu plus du millième de leur poids de sérum. La quantité minima employée pour le traitement d'une diphtérie a été de 20 c. c., et la quantité maxima de 125 c. c.<sup>2</sup> Les enfants ont en général reçu plus du millième de leur poids de sérum, et dans quelques cas exceptionnels presque le centième. Pendant la convalescence, quelques jours après l'injection du sérum, il survient des éruptions, quelquefois mal définies, mais le plus souvent semblables à l'urticaire. Ces éruptions, qui ne s'accompagnent d'aucune fièvre, sont dues au sérum. A côté de celles-ci, il en est d'autres qui provoquent un mouvement fébrile; elles se remarquent surtout dans les diphtéries avec association; elles nous paraissent devoir être rangées parmi les érythèmes infectieux fréquents après les angines.

Les accidents consécutifs à la diphtérie sont beaucoup plus rares chez les traités par le sérum. Nous avons eu quelques paralysies du voile du palais, de peu de durée, un cas de paralysie d'un membre inférieur, et un autre de paralysie généralisée chez un enfant âgé de 9 ans, entré au 6<sup>e</sup> jour de la maladie avec angine, jetage et pâleur de la face. La paralysie est survenue trois semaines après la guérison, et l'enfant est mort en mangeant un biscuit; des parcelles ayant pénétré dans la trachée ont causé l'asphyxie. Trois enfants sont morts de syncope, l'un, moins de 24 heures, et l'autre moins de 26 heures après l'entrée; le dernier, qui avait eu la rougeole, a succombé 5 jours après le début du traitement.

Il convient maintenant d'envisager les modifications apportées par le sérum dans la marche de la maladie, en considérant sépa-

1. Un de ces enfants avait une association à streptocoques, à la suite de l'abcès il a eu de la pneumonie puis une arthrite qui a guéri après l'ouverture de l'articulation. — Chez un autre il y a eu abcès et gonflement articulaire passager.

2. Dans un cas, vraiment exceptionnel nous avons injecté, en 30 jours, 205 c. c.: il en sera parlé plus loin.

rément les angines et les croupes. Elles frapperont surtout le lecteur, s'il veut bien se reporter au tableau que MM. Chaillou et Martin ont donné de la diphtérie, dans leurs mémoires parus dans ces *Annales*<sup>1</sup>.

## I

### ANGINES

Tous les travaux récents distinguent les angines diphtériques en angines pures et en angines avec associations. A proprement parler, les angines diphtériques ne sont jamais pures, car il y a toujours d'autres bactéries associées au bacille diphtérique dans les fausses membranes; cependant cette division bactériologique correspond à des types cliniques parfaitement distincts. Rappelons que l'on donne le nom d'angines pures à celles dont les fausses membranes, ensemencées sur sérum, donnent des colonies diphtériques, et peu ou même pas du tout de colonies de bactéries étrangères.

**A. Angines pures.** — 120 cas; morts, 9; mortalité 7,5 0/0. Ces 120 malades étaient atteints d'angine diphtérique à tous les degrés de gravité. L'ensemencement des fausses membranes a donné 47 fois des colonies très nombreuses, formées 45 fois par des bacilles longs ou moyens, 2 fois seulement par le bacille court; 28 fois les colonies étaient peu nombreuses et formées, 13 fois, par le bacille court; 55 fois les colonies étaient assez nombreuses avec bacilles moyens ou longs. Au point de vue bactériologique, 45, au moins, de ces angines s'annonçaient comme très graves.

Les enfants ont été amenés à des époques diverses de la maladie, souvent très difficiles à déterminer. Sur ce point les assertions des parents méritent bien peu de créance: ils vous affirment que leur enfant n'est malade que depuis la veille, et déjà les fausses membranes sont très étendues et l'état général déplorable. Souvent aussi, les médecins qui envoient les enfants à l'hôpital n'ont pas reconnu, au début, l'angine diphtérique: ils pensaient

1. Voir L. Martin, *Annales de l'Institut Pasteur*, mai 1892.

2. Voir L. Martin et Chaillou, *ibid.*, juillet 1894.



avoir affaire à une angine simple, et ils ne font dater la diphthérie que du moment où les fausses membranes sont devenues envahissantes et l'état général mauvais. Aussi n'essayerons-nous pas de classer les enfants d'après le jour de la maladie où le traitement a été entrepris.

Les quantités de sérum injectées ont varié entre 20 c. c. et 85 c. c.

*État général.* — L'état général des enfants traités par le sérum s'améliore très vite, à moins qu'ils ne soient venus à une période trop avancée de l'affection. On peut dire que l'aspect de la plupart des malades est tout à fait différent de ce qu'il était autrefois; on ne voit presque plus dans les salles de ces figures pâles et plombées; elles restent au contraire rosées, et l'attitude des enfants est plus vive et plus gaie. Les complications qui suivent la diphthérie sont aussi plus rares, nous en avons déjà parlé.

L'appétit revient vite et l'amaigrissement est peu prononcé. La durée du séjour à l'hôpital est notablement diminuée.

*Fausse membranes.* — L'effet du sérum sur la lésion locale est des plus manifestes : les fausses membranes cessent d'augmenter dans les 24 heures qui suivent la première injection, elles se détachent en général, après 36 à 48 heures, au plus tard le troisième jour. Dans 7 cas seulement, elles ont persisté plus longtemps; une fois elles n'ont cessé de se reproduire que le dixième jour. Le bacille diphthérique disparaît de la gorge en même temps que les fausses membranes, lesensemencements ont cessé de donner des colonies diphthériques (sauf quelques exceptions) du 3<sup>e</sup> au 5<sup>e</sup> jour. Dans les cas où les fausses membranes ont été tenaces, lesensemencements successifs donnaient des colonies de moins en moins nombreuses, mais formées de bacilles virulents. Les dernières prises de semence fournissaient surtout des colonies de coccus qui remplaçaient celles du bacille spécifique.

*Ganglions.* — Les ganglions cervicaux sont toujours engorgés, mais le tissu cellulaire n'est presque jamais empâté autour d'eux. Ils restent appréciables au toucher pendant longtemps.

*Température.* — La température s'abaisse promptement sous l'action du sérum. Dans les angines les moins graves, la chute se produit souvent dès le lendemain de la première injection; elle ne se fait guère attendre au delà du second jour. Cette défervescence est brusque, et sur les tracés elle est indiquée par

une ligne descendante, presque verticale, comme si la maladie avait été arrêtée tout d'un coup. Jamais, avant le traitement, nous n'avions observé de ces chutes soudaines de température, qui sont d'un excellent pronostic<sup>1</sup>. Une première injection de sérum ne suffit pas à abaisser la température des malades atteints d'angines graves : la défervescence ne commence qu'après la 2<sup>e</sup> ou 3<sup>e</sup> dose et se fait en lysis. Tant que la courbe de température n'est pas au-dessous de 38°, on ne peut pas considérer la guérison comme complète : il est prudent de la précipiter par des injections supplémentaires.

*Pouls.* — Le pouls bat environ 120 fois par minute dans les cas bénins, 140 fois et plus dans les cas graves. Le sérum agit sur le pouls plus tardivement que sur la température. Celle-ci a déjà baissé que le pouls reste fréquent encore pendant 2 ou 3 jours. Dans les angines sévères, à la suite des injections répétées de sérum, le nombre des pulsations diminue, mais seulement pour un temps, il remonte vers 120 et s'y maintient pendant quelques jours avant de tomber au chiffre habituel. Jamais le pouls ne redevient normal avant la température. Depuis l'usage du sérum, nous n'observons plus, pendant la convalescence, ces irrégularités du pouls qui étaient la règle autrefois.

*Respiration.* — Au début de l'angine diphtérique, le rythme respiratoire n'est guère modifié, excepté chez les très jeunes enfants, où il est accéléré. 56 de nos malades ont eu des troubles laryngés qui faisaient craindre le croup ; 31 avaient de la toux rauque, 25 avaient en outre la voix éteinte et du tirage. Beaucoup d'entre eux ont évité la trachéotomie grâce au sérum ; mais c'est là un point important sur lequel nous reviendrons à propos des croups non opérés.

*Albuminurie.* — MM. Martin et Chaillou ont trouvé qu'un tiers seulement des enfants atteints d'angine diphtérique n'étaient pas albuminuriques, les deux tiers avaient de l'albuminurie précoce ou tardive. Sur 120 enfants traités par le sérum, 54 n'ont pas eu d'albuminurie, 12 ont été albuminuriques un seul jour ; 54 avaient les urines albumineuses. La persistance et l'abondance de l'albumine a été notée seulement

1. Si l'angine diphtérique était reconnue dès son origine, et traitée aussitôt par le sérum, on éviterait même toute élévation de température au-dessus de 38°.

dans quelques cas les plus graves. Il est donc certain que le sérum empêche l'action de la toxine sur les reins et diminue considérablement l'albuminurie.

*Complications.* — 8 enfants ont eu de la diphtérie nasale, avec jetage. Ils étaient entrés tardivement, 2 sont morts.

La rougeole accompagnait l'angine diphtérique chez 8 malades : on sait combien cette association de la rougeole et de la diphtérie est regardée comme grave, cependant nous n'avons eu qu'un seul décès.

Un enfant, en dehors des 8 précédents, mérite d'être cité à part : Il était âgé de cinq ans ; il a eu d'abord, chez ses parents, la rougeole, puis de la broncho-pneumonie, il est entré à l'hôpital avec la scarlatine accompagnée de diphtérie. Il a guéri, malgré toutes ces maladies superposées.

La diphtérie a été compliquée de scarlatine dans 5 cas : tous ont guéri.

Cinq fois, on a noté des éruptions polymorphes apparaissant à des moments variables, sans élévation de température : elles se sont effacées sans troubler la convalescence. Deux fois, après une éruption d'urticaire, il y a eu menace de suppuration des ganglions cervicaux.

*Mortalité.* — Les statistiques de MM. Martin et Chaillou permettent d'établir avec exactitude la mortalité des angines diphtériques pures ; sur 96 enfants observés par eux en 1891 et 1892, il y a eu 38 décès, soit une mortalité de 41 0/0. Sur 120 angines diphtériques pures traitées par le sérum il y a eu 9 décès. Mortalité 7,5 0/0.

Parmi les 9 enfants qui ont succombé, 7 ont séjourné moins de 24 heures à l'hôpital, ils ne peuvent être comptés comme des insuccès pour la méthode, puisqu'ils n'ont vécu que quelques heures après l'injection ; si nous les défalquons des chiffres précédents, nous obtenons les résultats suivants : 113 angines, 2 morts. Mortalité 1,7 0/0.

L'un de ces 2 malades, morts malgré le sérum, est le n° 43, entré au 4<sup>e</sup> jour de la maladie, avec teint plombé, jetage, épistaxis, hémorrhagies de la conjonctive et purpura. Il est resté 6 jours dans la salle, a reçu 70 c. c. de sérum, et s'est éteint après un abaissement de la température et une chute brusque de pouls de 170 à 80. A l'autopsie, on a trouvé de la péritonite



tuberculeuse, de la dégénérescence amyloïde des reins et du foie, un mal de Pott avec abcès dans la gaine du psoas gauche. Les poumons étaient sains.

L'autre enfant (n° 197) avait une angine bénigne; le 2<sup>e</sup> jour de son entrée, la rougeole s'est déclarée, sa température s'est maintenue entre 39° et 40°. Le 8<sup>e</sup> jour, il s'est formé un abcès du cou avec sphacèle. L'enfant mourut avec des saignements de nez, de la diarrhée sanguinolente et de la broncho-pneumonie.

De tout ce qui précède, nous croyons que l'on peut conclure que toute angine diphtérique pure guérira si elle est traitée, à temps, par le sérum.

**B. Angines diphtériques à associations.** — Les angines diphtériques sont dites à associations, lorsque l'ensemencement des fausses membranes sur sérum donne, avec les colonies du bacille spécifique, des colonies assez nombreuses d'autres bactéries. Toutes ces associations ne sont pas également graves; nous distinguerons : 1° les associations avec un petit coccus, assez fréquent dans les angines, que nous désignons sous le nom de coccus de Brisou, parce qu'il a été fourni d'abord à MM. Roux et Yersin, puis à M. Martin par un enfant du nom de Brisou; 2° les associations avec les staphylocoques pyogènes; 3° les associations avec les streptocoques. Ces trois divisions correspondent à des types cliniques bien tranchés.

*1° Association avec le petit coccus.* — 9 cas, pas de décès. Les associations de ce coccus avec la diphtérie sont toujours bénignes : le sérum n'a fait que hâter la guérison, il a été injecté à la dose de 20 c. à 40 c. c.; une seule fois on en a donné 60 c. c.; 6 fois les petits malades avaient de la toux rauque avec du tirage, car les angines où se trouve ce petit coccus ont une tendance à s'étendre au larynx.

L'albuminurie n'a existé que 2 fois. Comme complications notons une rougeole, survenue le 16<sup>e</sup> jour du séjour à l'hôpital, et 2 éruptions scarlatiniformes, sans fièvre, apparues pendant la convalescence.

*2° Association avec les staphylocoques pyogènes.* — Ces angines sont plus graves que les précédentes. Nous en avons observé 5, toutes ont guéri. Leur durée est plus longue que celle des angines pures, les quantités de sérum employées ont varié de 30 c. c. à 50 c. c.

La température est toujours élevée; 3 fois elle dépassait 39,5; le sérum a amené une chute rapide. Le nombre des pulsations, d'abord très augmenté, revient assez vite au chiffre ordinaire.

Quand il y a des staphylocoques dans les fausses membranes diphtériques, les troubles respiratoires sont fréquents, avec tendance à la broncho-pneumonie; chez nos malades, ils ont disparu rapidement. 3 enfants ont eu de la toux rauque, 2 du tirage. L'albuminurie a été notée dans 4 cas sur 5.

Comme complications, citons une scarlatine concomitante à la diphtérie; une rhinite rebelle qui durait depuis un mois lorsque l'enfant est entré dans les salles.

3° *Association avec les streptocoques.* — De toutes, ce sont les plus graves. MM. Martin et Chaillon en ont étudié 24 cas qui leur ont donné 21 morts, soit 87 0/0. Nous en avons traité 35 par le sérum, 12 ont succombé, soit une mortalité de 34, 2 0/0. Quatre enfants sont morts moins de 24 heures après leur entrée; si on les retranche, il reste 31 cas avec 8 morts, soit 25,8 0/0. Dans ces diphtéries compliquées par les streptocoques il faut donner davantage de sérum, surtout au début, et prolonger les injections; les quantités employées ont varié de 20 c. c. à 75 c. c.

La durée de la maladie est plus longue, les enfants qui guérissent restent au moins 15 jours à l'hôpital. Avec l'emploi du sérum, les symptômes généraux, toujours si graves dans ces formes, ont été notablement atténués, la pâleur de la face était moins fréquente et moins prononcée.

Les fausses membranes, constamment abondantes et grisâtres, se détachent plus facilement, les ganglions, presque toujours gros, cessent d'augmenter de volume si les injections sont suffisantes; 9 fois ils étaient empâtés et énormes.

La température est élevée : 26 fois au-dessus de 39°, 9 fois au-dessus de 38°. Le sérum n'amène pas ici de ces chutes brusques que nous signalions dans les angines pures : les défervescences rapides sont très rares (3 fois). Lorsque la guérison survient, la décroissance de la température se fait en lysis.

Le pouls bat entre 120 et 140 fois à la minute; 4 fois seulement le nombre des pulsations était inférieur à 120. Dans les deux premiers jours du traitement, si la maladie doit se terminer favorablement, le pouls tombe à 120 et se maintient à cette fréquence pendant assez longtemps.

L'albuminurie était notable chez 18 malades, elle manquait chez 7 autres, et n'a pu être constatée chez 10 enfants trop jeunes pour qu'on ait recueilli de leurs urines.

La respiration a été fréquente dans 7 cas (au-dessus de 40) et 2 fois, où elle dépassait 50 à la minute, on a craint de la broncho-pneumonie.

Parmi les complications nous devons signaler : anasarque 1 fois ; jetage 5 fois ; adénite suppurée 2 fois ; conjonctivite 2 fois, éruptions polymorphes 4 fois ; rougeole 7 fois ; scarlatine 2 fois.

L'autopsie de 10 des enfants qui ont succombé a pu être faite ; elle a montré : 4 fois de la broncho-pneumonie ; 1 fois de la bronchite pseudo-membraneuse ; 1 fois des suppurations multiples, suite de scarlatine ; 1 fois une infection généralisée avec streptocoques dans la rate ; 2 fois l'angine infectieuse a amené la mort en moins de 24 heures ; 1 fois elle a déterminé la mort subite.

En résumé : sur 169 angines diphtériques, traitées par le sérum, la mortalité a été de 21 ; soit 12,4 0/0.

Angines diphtériques pures. . . .	120	Morts 9	mortalité 7,5 0/0.
Déduction de 7 enfants ayant séjourné moins de 24 heures à l'hôpital. . . . .	113	Morts 2	mortalité 1,7 0/0.
Angines avec associations. . . .	49	Morts 12	mortalité 24,2 0/0.
Déduction de 4 enfants ayant séjourné moins de 24 heures à l'hôpital. . . . .	45	Morts 8	mortalité 17,7 0/0.
Associations avec le petit coccus. . . .	9	Morts 0	
Associations avec les staphylocoques . . . . .	5	Morts 0	
Associations avec les streptocoques . . . . .	35	Morts 12	mortalité 34,2 0/0.
Déduction faite de 4 enfants ayant séjourné moins de 24 heures à l'hôpital. . . . .	31	Morts 8	mortalité 25,8 0/0.

## II

### GROUPS

Nous les distinguons en Groupes opérés et Groupes non opérés.

1° **Groupes non opérés.** — Des enfants sont parfois conduits au service de la diphtérie, parce qu'ils ont la toux ranque, la voix éteinte et même du tirage ; point de fausse membrane dans la gorge ; cependant, leur mucus pharyngien,ensemencé sur



sérum, donne de nombreuses colonies du bacille de Klebs-Löffler. Ces enfants ont un croup diphthérique d'emblée. Leurs troubles laryngés peuvent ne pas s'aggraver et ils échappent à la trachéotomie.

10 enfants rentrent dans cette catégorie, un seul est mort.

L'ensemencement du mucus pharyngien a donné 4 fois du bacille diphthérique pur, 3 fois du bacille diphthérique et du petit coccus, 3 fois du bacille diphthérique et des streptocoques. L'enfant qui a succombé était parmi ces derniers, il venait d'avoir la rougeole, et il est mort avec de la broncho-pneumonie et une pleurésie purulente à streptocoques. 2 autres enfants de ce groupe sont les seuls qui aient eu de l'albumine.

Il n'y a rien à dire de particulier sur les croups non opérés, si ce n'est qu'ils guérissent facilement avec le sérum, qui, donné à dose suffisante, arrête les troubles laryngés, d'ordinaire en moins de 3 jours. Plusieurs de ces enfants ont rejeté des fausses membranes considérables. La dose moyenne de sérum employée a été de 35 c. c.

**2° Croups opérés.** — 121 cas, 56 décès, mortalité 46 0/0. Les statistiques antérieures de M. Martin et de MM. Martin et Chaillou établies, dans le même service, sur des croups reconnus diphthériques à l'examen bactériologique, donnent une mortalité de 68 0/0 et de 67 0/0.

Pour l'étude il faut distinguer les croups diphthériques purs, des croups à associations. Leur gravité est bien différente.

*Croups opérés diphthériques purs.* — 49 cas, 15 décès, mortalité 30,9 0/0.

40 fois, l'ensemencement a donné de très-nombreuses colonies, 9 fois des colonies peu abondantes; elles étaient formées par des bacilles longs, excepté dans 2 cas, où ils appartenaient à la variété courte. La presque totalité de ces malades étaient gravement atteints, aussi tous les symptômes que nous avons décrits dans les angines se retrouvent-ils ici aggravés. La quantité de sérum nécessaire au traitement est naturellement plus forte : nous en avons injecté 60 c. c. en moyenne; 1 fois nous avons été jusqu'à 205 c. c. chez un enfant du poids de 15 kilogrammes, pris de rougeole après sa diphthérie, et qui, véritablement, a lutté avec ténacité pendant 30 jours contre la mort.

Les bacilles diphtériques persistent plus longtemps dans la trachée que dans la bouche; on en trouve dans les mucosités trachéales, chez les enfants qui succombent, même après plusieurs jours de traitement, surtout au niveau de l'ulcération que produit trop souvent le frottement du bec de la canule.

La température est presque toujours au-dessus de 39° après l'opération (45 fois) et les injections de sérum produisent rarement une chute brusque (4 fois), mais une descente en lysis avec des irrégularités.

Le pouls reste au-dessus de 140 dans quelques cas (8 fois) et le plus souvent entre 120 et 140. Il ne revient à la normale que beaucoup après la température.

La respiration est surtout importante à observer, car, après la trachéotomie, les complications pulmonaires ne sont malheureusement pas rares. Quand les mouvements respiratoires dépassent 50 par minute, la situation devient très grave; 11 malades ont atteint ce chiffre, 8 sont morts.

Il est de règle que l'albuminurie soit notable et prolongée.

Un avantage du traitement par le sérum, c'est qu'il fait détacher promptement les fausses membranes trachéales. Celles-ci sont rejetées plus facilement, et quelquefois par grands lambeaux. La trachée et le larynx devenant libres beaucoup plus tôt, on peut enlever la canule après peu de jours; souvent nous l'avons supprimée le troisième jour. Il ne faut pas hésiter à tenter l'enlèvement précoce du tube, quitte à le remettre si l'enfant ne peut s'en passer. Pour nous, depuis l'usage du sérum, enlever la canule aussitôt que possible est une règle: on ferme ainsi une porte ouverte à l'infection pulmonaire.

Parmi les complications nous avons eu: 3 scarlatines; 8 rougeoles souvent prises dans le service, car elles se déclarent du 14<sup>e</sup> au 16<sup>e</sup> jour après l'entrée dans les salles; un des enfants a eu la scarlatine d'abord, la rougeole ensuite, il a guéri. Nous avons noté 11 éruptions polymorphes.

Les 15 décès que nous avons signalés sont dus: 4 à des diphtéries toxiques (24 heures et 26 heures après l'entrée dans les salles); 2 à la bronchite pseudo-membraneuse, contre laquelle le sérum restera impuissant, car il ne peut empêcher les fausses membranes d'obturer les bronches; 2 décès ont été causés par les suites opératoires, syncope pendant l'opération et hémor-

rhagie post-opératoire. La tuberculose a été rencontrée deux fois (adénopathie trachéobronchique et méningite). Une mort est survenue à la suite d'une scarlatine; une autre après une rougeole, alors que la diphtérie était guérie. Un abcès développé au-devant de la trachée a été suivi, chez un enfant, de médiastinite suppurée. Enfin, une bronchite capillaire a emporté un de nos malades et la gangrène pulmonaire en a fait périr un autre.

Si nous retranchons les 4 cas où la mort est survenue moins de 24 heures après le début du traitement, il nous reste pour les croups diphtériques purs opérés 45 cas avec 11 morts, soit 24,4 0/0.

*Croups diphtériques opérés à associations.* — Dans les croups nous reconnaitrons les mêmes associations que dans les angines.

1° *Association avec le petit coccus.* — 9 cas, 1 mort.

Nous avons vu pour les angines que l'association du bacille diphtérique avec le petit coccus était bénigne : il en est de même encore pour les croups. Le seul décès que nous enregistrons sur 9 cas est dû à une broncho-pneumonie consécutive à la trachéotomie et jointe à une diarrhée verte.

La durée de la maladie est assez longue (15 à 18 jours). La température et le pouls sont souvent très élevés au début; température au-dessus de 39°; pouls, 140 à 160; mais, sous l'influence du sérum, la défervescence se fait d'ordinaire en lysis et le pouls se rapproche de la normale. La quantité de sérum employée a été en moyenne un peu supérieure à 50 c. c.

Complications, 2 rougeoles, 1 adénite suppurée.

2° *Association à staphylocoques.* — 11 cas, 7 morts, mortalité 63 0/0.

L'association des staphylocoques au bacille diphtérique ne nous a pas donné de morts dans les cas d'angine, elle se montre très meurtrière dans les cas de croup, à cause des complications pulmonaires qu'elle cause et contre lesquelles le sérum est impuissant.

Les fausses membranes sont étendues et pultacées, les ganglions gros, la température élevée toujours au-dessus de 39°, le pouls bat plus de 40 fois par minute. La respiration est surtout à surveiller : dans tous les cas mortels, sauf dans un cas, elle dépassait 60 à la minute, manifestant ainsi l'invasion du



poumon. L'albuminurie n'a manqué qu'une fois, chez un enfant qui a succombé le lendemain de son arrivée.

La quantité de sérum employée a été en moyenne de 60 c. c.

Comme complications, relevons 3 rougeoles. Les décès ont été causés 3 fois par la bronchite pseudo-membraneuse ; 4 fois par la broncho-pneumonie. En outre, 2 de ces enfants étaient tuberculeux.

Si nous faisons la correction des chiffres en retranchant 3 enfants, morts moins de 24 heures après leur entrée, nous avons : 8 cas, 4 morts, soit 50 0/0.

3° Association à streptocoques. — 52 cas, morts 33, mortalité 63 0/0.

Ces associations à streptocoques sont les plus redoutables de toutes. L'expérience nous a montré que les lapins inoculés dans la trachée, avec un mélange de diphtérie et de streptocoques, mouraient, malgré le sérum, à moins que celui-ci ne soit injecté à hautes doses et peu de temps après l'inoculation. On voit combien la clinique est d'accord avec l'expérimentation.

L'ensemencement sur sérum fournit un premier élément de pronostic ; moins les colonies diphtériques sont nombreuses, plus la maladie sera bénigne. Elle dure toujours longtemps (plus de 20 jours en moyenne), même quand l'issue est favorable. La quantité de sérum employée est considérable, elle a varié entre 70 c. c. et 100 c. c. Car, dans ces croups associés, la température (au-dessus de 39°) et le pouls (140 à 160) reviennent plus lentement à la normale. Tous nos malades respiraient plus de 35 fois par minute, ceux qui ont succombé avaient 70 inspirations et davantage encore. L'albuminurie n'a manqué que 2 fois. 8 fois il y a eu des éruptions mal définies.

À la maladie déjà si grave par elle-même, sont venues s'ajouter la rougeole (4 fois) et la scarlatine (3 fois).

La bronchite pseudo-membraneuse est particulièrement fréquente dans les croups diphtériques associés, surtout chez les enfants un peu âgés. Sur nos 300 malades, nous n'avons observé que 8 cas de bronchite pseudo-membraneuse : 3 appartiennent au groupe des croups diphtériques à streptocoques, 3 à celui des croups diphtériques à staphylocoques. Tous les autres décès sont dus à la broncho-pneumonie. Sur les coupes des

poumons, on voit en abondance des bacilles diphtériques et des streptocoques.

La gravité extrême de ces croups est encore affirmée par ce fait que 7 enfants ont succombé moins de 24 heures après leur entrée à l'hôpital. Si nous les déduisons des chiffres que nous avons donnés, il reste 45 cas de croups diphtériques associés aux streptocoques et opérés, avec 26 morts, soit une mortalité de 57 0/0.

Malgré ce chiffre élevé, le bénéfice de l'intervention du sérum est manifeste ; car MM. Chaillou et Martin ont constaté, avant le traitement, une mortalité de 80 0/0.

Un certain nombre d'enfants, ayant des croups non diphtériques, ont été trachéotomisés ; bien entendu, ils ne font pas partie des 300 cas dont nous venons de donner le détail. Comme tous les entrants au pavillon, ils ont reçu une injection de 20 c. c. de sérum, aucun d'eux n'a pris la diphtérie. Auparavant, la contamination de ces croups n'était pas rare : MM. Chaillou et Martin en ont rapporté des exemples.

Chez les enfants tuberculeux, la diphtérie donne un coup de fouet à la tuberculose. La convalescence paraît bien s'établir à la suite des injections de sérum, puis l'état général devient mauvais, la température s'élève chaque soir et, après une lutte plus ou moins prolongée, les enfants succombent.

En résumé, sur 121 croups opérés, 56 décès, soit une mortalité totale de 46 0/0<sup>1</sup>.

Déduction faite des 14 enfants morts moins de 24 heures après leur entrée, nous avons 107 opérés, 42 morts, mortalité 39,2 0/0.

Croups diphtériques purs.....	49	Morts 15	Mortalité 30.9 0/0
Déduction faite de 4 enfants morts moins de 24 heures après leur entrée, restent....	45	— 11	— 24.4 0/0
Croups diphtériques avec le petit coccus..	9	— 1	— 11.0 0/0
Croups diphtériques avec staphylocoque..	11	— 7	— 63.0 0/0
Déduction de 3 enfants morts moins de 24 heures après leur entrée, restent....	8	— 4	— 50.0 0/0

1. Voici la statistique la plus importante publiée en Allemagne par les collaborateurs de M. Behring, l'inventeur de la sérum-thérapie.

Statistique de MM. Ehrlich, Kossel et Wassermann.

Traités 220. Guéris 168. Morts 52. Mortalité 23,6 0/0.

Parmi ces 220 malades, 67 furent trachéotomisés, ils ont fourni 30 morts, soit une mortalité de 44,9 0/0.

Dans une autre publication, MM. Ehrlich et Kossel en font connaître 55 traités nouveaux, dont 25 trachéotomisés, avec 8 morts seulement, tous parmi les opérés. On ne dit pas si l'examen bactériologique a été fait dans tous les cas.

Croups diphtériques avec streptocoque....	52	Morts 33	Mortalité 63.0 0/0
Déduction de 7 enfants morts moins de 24 heures après leur entrée, reste.....	47	— 26	— 57.7 0/0

Neuf des enfants, ayant subi la trachéotomie, étaient âgés de deux ans ou de moins de deux ans; quatre ont guéri, dont un enfant de 9 mois et un de 4 mois.

Parmi les croups diphtériques associés aux streptocoques et opérés, 12 cas méritent une mention spéciale. Il s'agit d'enfants, entrés pour des croups diphtériques purs, et contaminés dans les salles. Avant la trachéotomie et immédiatement après, les ensemcements sur sérum ne donnent que des colonies diphtériques. Dès les premières injections les enfants paraissaient devoir guérir, lorsque, brusquement, leur état devient mauvais, la température augmente, le pouls et la respiration deviennent fréquents, l'infection est accomplie. L'ensemencement montre, à côté des colonies du bacille de Klebs-Löffler, de nombreuses colonies de streptocoques. Sur ces 12 enfants, 11 ont succombé à la broncho-pneumonie, annoncée tout d'abord par l'accélération des mouvements respiratoires.

L'histoire de ces contagions est instructive. Il faut d'abord savoir, qu'au pavillon, les enfants trachéotomisés sont dans les salles communes. A la fin de janvier 1894, un si grand nombre de cas de broncho-pneumonie s'était produit chez les opérés, qu'il fut procédé à une désinfection; de sorte qu'au moment où nous avons commencé le traitement (1<sup>er</sup> février 1894) les conditions hygiéniques étaient relativement favorables. Aussi la mortalité des croups opérés a été de deux sur douze dans ce premier mois. Mais, le 23 février, un enfant (n° 23) est admis, qui a du croup diphtérique avec streptocoques associés. Il contamine le n° 24 qui contamine le n° 25. Les trachéotomies étant alors peu nombreuses, on pratique un isolement relatif, en séparant les opérés par des enfants atteints d'angines bénignes. Il y eut un arrêt dans la contagion de la broncho-pneumonie. Mais, dans le courant de mars, il entre successivement trois enfants ayant des croups non diphtériques causés par des streptocoques, et atteints aussi de broncho-pneumonie. Le pavillon était encombré de malades, aucun isolement n'était possible: nous voyons, successivement, huit enfants opérés prendre la broncho-pneumonie. Devant un pareil désastre, pour opposer quelque obstacle à l'in-



fection du poumon, nous avons commencé à injecter, immédiatement après la trachéotomie, 2 à 4 c. c. d'huile d'amandes douces contenant 5 grammes de menthol et 1 gramme de gaiacol pour 100 <sup>4</sup>. Au moyen d'un petit tube de caoutchouc, qui passe dans la canule interne, on fait tomber l'huile dans la trachée. Cette petite manipulation, très simple, était renouvelée chaque jour, tant que la canule restait en place. Elle provoquait un peu d'expectoration immédiate, et pendant plusieurs heures l'haleine de l'enfant sentait le menthol. Cette pratique a certainement évité la broncho-pneumonie à plusieurs de nos opérés, elle a contribué à guérir quelques-uns qui étaient déjà atteints, et prolongé quelques autres au delà de tout espoir. Après une désinfection du pavillon, faite en avril, la broncho-pneumonie a disparu jusqu'en juin, où un enfant arrivé avec croup diphtérique, associé aux streptocoques, a contaminé deux autres qui avaient des croups diphtériques purs; tous trois sont morts de broncho-pneumonie. Tout cela prouve jusqu'à l'évidence qu'il faut isoler les angines et les croups à association. L'huile mentholée n'est qu'un palliatif; on ne doit jamais introduire un malade atteint de broncho-pneumonie dans une salle où il y a des enfants trachéotomisés.

Quand nous avons parlé des croups diphtériques, sans angine et non opérés, nous avons fait remarquer que les injections de sérum, en arrêtant la production des membranes et en faisant détacher celles qui étaient formées, avaient évité la trachéotomie à plusieurs de ces enfants. C'est là un point qui nous paraît tout à fait digne d'attention. Sur les 169 enfants, entrés dans le service pour angines diphtériques, 56 présentaient des troubles laryngés; 31 avaient la toux rauque, 25 la voix éteinte et un tirage marqué, si bien que l'on pouvait croire que ces derniers seraient opérés. Sous l'influence du sérum (et dans ces cas il ne faut pas craindre de faire une injection toutes les 12 heures), le tirage diminuait, puis ne revenait que par accès, l'enfant rejetait des fausses-membranes, et au bout de 2 à 3 jours la respiration était normale, au grand étonnement de MM. les Internes et du Personnel du pavillon, qui, avec leur grande habitude des

4. Quelques fois, nous avons enduit la paroi interne de la canule, avec un collodion dans lequel on avait dissous du menthol et du gaiacol. L'air entrant dans les poumons y apportait des vapeurs antiseptiques.

enfants atteints de croup, pensaient bien que l'opération ne serait pas évitée. Cela est tout à fait d'accord avec ce que nous avons dit du prompt détachement des fausses-membranes, dans les angines traitées avec le sérum. Aujourd'hui, en présence d'un enfant qui a du tirage, il ne faut pas se presser d'opérer, il faut injecter du sérum et attendre autant que possible. Il est facile de montrer que, depuis l'usage du sérum, le nombre des trachéotomies a diminué au pavillon. Les relevés de MM. Martin et Chaillou montrent, qu'en 1891 et 1892, sur cent enfants atteints de diphtérie entrés dans le service, 50 au moins sont trachéotomisés, tandis que sur les 300 enfants traités par le sérum, 121, soit seulement 40 0/0, ont subi l'opération. Il faut encore remarquer que 102 ont été opérés avant l'injection du sérum ou dans les 12 heures qui ont suivi la première injection; 14 entre la 12<sup>e</sup> et la 36<sup>e</sup> heure après le début du traitement, et 5 seulement ont été trachéotomisés plus de 36 heures après qu'ils ont reçu l'antitoxine. A combien d'enfants n'éviterait-on pas la trachéotomie si le sérum était administré plus tôt? Nous dirons même, qu'avec le sérum, la trachéotomie doit être, dans la grande majorité des cas, remplacée par le tubage. En effet, il ne s'agit plus maintenant de laisser un tube à demeure, dans le larynx, pendant des journées; il suffira, le plus souvent, de le maintenir en place, pendant un jour, deux au plus, pour prévenir l'asphyxie imminente et gagner du temps jusqu'à ce que les fausses membranes se détachent. Notre conviction à ce sujet est si forte que nous espérons bientôt montrer, par des faits, que le tubage est le complément de la sérum-thérapie. Dans l'avenir la trachéotomie sera l'exception, au grand bénéfice des enfants.

Quel est le traitement local à recommander pour venir en aide au sérum? Nous proscrivons d'une façon absolue tous les badigeonnages avec des substances caustiques ou toxiques. On se contentera de faire deux ou trois lavages par jour avec de l'eau boriquée, ou mieux avec de l'eau additionnée de 50 grammes de liqueur de Labarraque par litre. Pas d'acide phénique, pas de sublimé, nous préférons l'eau bouillie aux liquides antiseptiques qui ne peuvent être avalés par l'enfant sans danger. Il y a bien assez de la toxine diphtérique dans le corps: n'en introduisons pas d'autres.

Le lecteur de ce travail aura sans doute été frappé du grand nombre des complications signalées chez nos enfants diphté-

riques<sup>1</sup>. Il a été si souvent question ici de rougeole, de scarlatine, de broncho-pneumonie, qu'il a pu légitimement croire que nous opérons, non pas dans un service spécial aux diphthériques, mais bien dans des salles communes à toutes les maladies contagieuses. Il est malheureusement vrai que notre pavillon de diphthérie est un peu le rendez-vous de toutes les affections de l'enfant, et ce n'est pas là, on l'avouera, une condition pour favoriser le traitement. Malgré tout, les résultats que nous avons obtenus sont si différents de ceux qu'on avait auparavant que la meilleure façon de conclure est de les mettre encore une fois sous les yeux du lecteur :

300 enfants atteints de diphthérie certaine, et traités par le sérum antidiphthérique, ont donné une mortalité de 26 0/0, au lieu de 50 0/0 qui était la mortalité ordinaire.

Peut-on avoir mieux encore ? Nous sommes convaincus que cela est possible. Mais cette amélioration nouvelle, aucun médicament ne la donnera, elle sera la conséquence d'une meilleure organisation des services. Nous craignons beaucoup qu'on ne mette plus de temps à la réaliser qu'on n'en a mis à découvrir la sérumthérapie<sup>2</sup>.

1. 33 rougeoles, 13 scarlatines, 6 tuberculoses, 3 coqueluches, 3 varicelles, 39 broncho-pneumonies. — Les 33 diphthériques qui ont eu la rougeole ont fourni 6 morts ; sur 15 d'entre eux, trachéotomisés, 4 ont eu la rougeole en même temps que la diphthérie (2 morts), 11 après l'ablation de la canule (1 mort).

2. Je croirais manquer à mon devoir en ne signalant pas ici la mauvaise organisation des Services de diphthérie à Paris. Grâce à un déplorable système de roulement, le pavillon de la diphthérie change de médecin tous les trois mois, les divers Chefs de service de l'hôpital en sont titulaires à tour de rôle. Pour être bien conduit, un service de diphthérie doit rester entre les mains du même médecin, qui a l'obligation de se faire une spécialité de l'étude de cette maladie : il aura sous ses ordres des aides et un personnel fixes qui seront ses véritables collaborateurs.

L'organisation matérielle ne correspond en rien à ce qu'exige l'hygiène la plus élémentaire. A l'Hôpital des Enfants, il y a une salle de garçons et une salle de filles, avec un cabinet d'isolement à une des extrémités. On est obligé de garder les rougeoleux, les scarlatineux dans les salles communes. La broncho-pneumonie, si redoutable pour les opérés, y règne presque en permanence, malgré les efforts des chefs, des internes et du personnel. Le Directeur de l'hôpital apporte la meilleure volonté à faire opérer la désinfection, mais il suffit de l'entrée d'un enfant contaminé pour tout souiller à nouveau. C'est surtout en hiver, quand le pavillon est rempli, que les fenêtres restent closes, que la broncho-pneumonie devient terrible. Il faut, de toute nécessité, isoler non seulement les diphthéries accompagnées de rougeole et de scarlatine, mais les angines et les croups à association. D'ailleurs, un pavillon de diphthérie bien construit ne devrait réunir dans les salles communes que les enfants convalescents ayant déjà séjourné plus de 15 jours à l'hôpital. Tout entrant est suspect et doit être isolé dans des sortes de boxes, clos, faciles à désinfecter, et disposés de telle sorte que le personnel ne puisse transporter les infections de malade à malade.

E. Roux.



# LA PESTE BUBONIQUE A HONG-KONG

PAR LE D<sup>r</sup> YERSIN

Ancien préparateur à l'Institut Pasteur, médecin de 2 classe des Colonies.

AVEC LA PLANCHE XII

---

Au commencement du mois de mai dernier, éclatait, à Hong-Kong, une épidémie de peste bubonique très meurtrière pour la population chinoise de cette ville. La maladie sévissait depuis très longtemps, à l'état endémique, sur les hauts plateaux du Yunnan et avait fait, de temps à autre, quelques apparitions tout près de la frontière de nos possessions indo-chinoises, à Mong-tzé, à Lang-Tchéou et à Pakhoï. En mars, cette année, elle fit son apparition à Canton et, en quelques semaines, occasionna plus de 60,000 décès dans cette ville. Le grand mouvement commercial existant entre Canton et Hong-Kong d'une part, entre Hong-Kong et le Tonkin d'autre part, et la difficulté d'établir, sur le littoral de ces contrées, une quarantaine réellement efficace, fit craindre au gouvernement français que l'Indo-Chine ne fût envahie par l'épidémie.

Je reçus du ministère des Colonies l'ordre de me rendre à Hong-Kong, d'y étudier la nature du fléau, les conditions dans lesquelles il se propage, et de rechercher les mesures les plus efficaces pour l'empêcher d'atteindre nos possessions <sup>1</sup>.

Lorsque j'arrivai dans cette ville, le 15 juin, plus de 300 Chinois avaient déjà succombé. On construisait en toute hâte des baraquements provisoires, les hôpitaux de la colonie ne pouvant plus suffire à abriter les malades.

Je m'installai avec mon matériel de laboratoire dans une cabane en paillette que je fis construire, avec l'autorisation du gouvernement anglais, dans l'enceinte de l'hôpital principal.

La maladie, qui sévissait presque exclusivement dans les quartiers chinois de la ville, présente tous les symptômes et les caractères cliniques de l'ancienne peste à *bubons* qui a décimé

1. Voir *Acad. des sciences*, n° du 30 juillet 1894, une note de M. Yersin sur le même sujet.

maintes fois, dans les siècles passés, les peuples de l'Europe occidentale comme ceux du Levant. La fameuse épidémie de Marseille, en 1720, fut la dernière en date dont la France ait eu à souffrir. Depuis cette époque, le fléau est resté à peu près confiné en quelques foyers limités de la Perse, de l'Arabie et de la province chinoise du Yunnan.

Voici les symptômes de la maladie :

Début brusque après une incubation de 4 jours et demi à 6 jours; accablement, prostration.

On est subitement atteint d'une forte fièvre, souvent accompagnée de délire. Dès le premier jour, un bubon généralement unique apparaît. 75 fois sur cent, ce bubon siège dans l'aîne; 10 fois sur cent dans l'aisselle; rarement à la nuque ou dans d'autres régions.

Le ganglion atteint très vite la grosseur d'un œuf de poule. La mort arrive au bout de 48 heures et fréquemment plus tôt. Quand la vie se prolonge au delà de 5 à 6 jours, le pronostic est meilleur, le bubon s'est alors ramolli; on peut l'opérer pour donner issue au pus.

Dans quelques cas, le bubon n'a pas le temps de se former : on n'observe alors que des hémorrhagies des muqueuses ou des taches pétéchiiales sur la peau.

La mortalité est très forte : 95 0/0 environ dans les hôpitaux !

Dans les quartiers infectés, beaucoup de rats morts gisent sur le sol. Il est intéressant de noter que, dans la partie de la ville où l'épidémie a éclaté en premier lieu et a causé le plus de ravages, on venait d'installer une nouvelle canalisation d'égouts. Les conduits, de dimensions beaucoup trop exigües, sont séparés de distance en distance par des cuvettes à décantation dont le nettoyage est presque impossible et qui constituent, par suite, des foyers multiples et permanents d'infection. On ne comprend pas pourquoi il existe à Hong-Kong deux égouts distincts : l'un large et bien conditionné, pour drainer l'eau de pluie; l'autre étroit, s'obstruant constamment, pour les eaux ménagères et les détritits des maisons.

Les cabinets d'aisances sont formés de tinettes mobiles que l'on change tous les jours et dont le contenu, après avoir subi certaine préparation, sert à fertiliser les innombrables jardins chi-

nois qui bordent la rivière de Canton, en face de l'île de Hong-Kong.

Les logements, occupés par les Chinois des classes pauvres, sont partout des bouges infects où l'on ose à peine entrer et où s'entasse un nombre incroyable de personnes. Beaucoup de ces taudis n'ont pas même de fenêtres et sont au-dessous du niveau du sol. On comprend les ravages que peut occasionner une épidémie lorsqu'elle s'établit sur un tel terrain, et la difficulté que l'on doit éprouver à l'enrayer ! Le seul remède eût été d'incendier la ville chinoise : il a été proposé, mais des raisons budgétaires ont empêché d'y donner suite.

Peu d'Européens, jusqu'à présent, ont été frappés par la maladie, grâce aux conditions de salubrité bien meilleures des maisons et des quartiers qu'ils habitent. Ces maisons européennes ne sont pas, néanmoins, à l'abri de tout danger, car maintes fois on y rencontre des rats morts, indices certains du très proche voisinage des germes infectieux.

Les médecins des douanes chinoises qui avaient eu l'occasion d'observer les épidémies de Pakhoï et de Lien-Chu, dans la province de Canton, et M. Rocher, consul de France à Mong-Tzé, avaient déjà remarqué que le fléau, avant de frapper les hommes, commence par sévir avec une grande intensité sur les souris, les rats, les buffles et les porcs. (Netten Redcliffe, *Ninth annual report of the local gov. board*, 1881, et Dr Pichon, *Voyage au Yunam*.)

L'aptitude particulière de certains animaux à contracter la peste me permettait donc d'entreprendre dans de bonnes conditions une étude expérimentale de la maladie.

Il était tout indiqué de rechercher tout d'abord s'il existe un microbe dans le sang des malades et dans la pulpe des bubons.

La pulpe des bubons est, dans tous les cas, remplie d'une véritable purée d'un bacille court, trapu, à bouts arrondis, assez facile à colorer par les couleurs d'aniline, et ne se teignant pas par la méthode de Gram. Les extrémités de ce bacille se colorent plus fortement que le centre, de sorte qu'il présente souvent un espace clair en son milieu. Quelquefois, les bacilles paraissent comme entourés d'une capsule. On le retrouve en très grande quantité dans tous les bubons et les ganglions des malades. Le sang en renferme quelquefois, mais en beaucoup moins grande abondance : on ne l'y rencontre que dans les cas très graves et rapidement mortels.



La pulpe de bubon, ensemencée sur gélose, donne un développement de colonies blanches, transparentes, présentant des bords irisés lorsqu'on les examine à la lumière réfléchie.

La culture se fait encore mieux sur gélose glycinée. Le bacille croît aussi sur le sérum coagulé.

Dans le bouillon, le bacille offre un aspect très caractéristique, rappelant tout à fait les cultures de l'érysipèle : liquide clair, grumeaux déposés le long des parois et au fond du tube.

La solution alcaline de peptone à 20/0, additionnée de 1 à 20/0 de gélatine, est le milieu le plus favorable.

Ces cultures examinées au microscope montrent de véritables chaînes de bacilles courts, présentant par places de gros renflements en boule. Sur gélose, si l'on examine avec beaucoup de soin et avec un fort grossissement, on constate des bacilles au milieu des formes normales, tantôt grêles, tantôt de grosses chaînes constituées par des bâtonnets accolés latéralement.

Ces formes renflées et anormales deviennent de plus en plus nombreuses dans les cultures anciennes, elles prennent mal les matières colorantes.

Si on inocule la pulpe du bubon à des souris, à des rats ou à des cobayes, on tue sûrement ces animaux, et ils présentent à l'autopsie des lésions caractéristiques, avec de nombreux bacilles dans les ganglions, dans la rate et dans le sang. Les cobayes meurent dans un délai moyen de 2 à 5 jours ; les souris en 1 à 3 jours. On trouve, surtout dans les premiers passages, des microbes englobés dans les leucocytes mononucléaires.

Chez le cobaye, au bout de quelques heures, on sent déjà un œdème au point d'inoculation ; les ganglions voisins deviennent perceptibles au toucher. Au bout de 24 heures, son poil se hérisse, il ne mange plus, puis soudain il tombe sur le côté et devient la proie de crises convulsives de plus en plus rapprochées jusqu'à la mort.

Si l'on ouvre le corps aussitôt, on trouve des hémorrhagies de la paroi abdominale, et, à l'endroit inoculé, un œdème rosé très étendu, autour du ganglion voisin qui est très gros et rempli de bacilles. L'intestin est souvent hyperhémie, les capsules surrénales congestionnées, les reins violacés, le foie gros et rouge ; la rate, très grosse, présente fréquemment une sorte d'éruption de petits tubercules miliaires. Dans le cas de maladie un peu prolongée il existe, parfois, des abcès de la paroi abdominale.

Dans la plèvre et le péritoine, il existe un peu de sérosité contenant le bacille. Celui-ci existe aussi dans le sang où il prend une forme plus allongée que dans les ganglions. Le foie et la rate sont également très riches en microbes.

On peut facilement faire des passages de cobaye à cobaye à l'aide de la pulpe de rate ou du sang. La mort arrive plus vite après quelques passages.

Les pigeons ne meurent pas quand on leur inocule une dose modérée, soit de la pulpe de bubon, soit d'une culture du bacille de la peste.

Une première culture ayant pour origine un bubon est pénible sur la gélose-peptone. Elle se développe cependant et tue aussi vite que la pulpe de bubon.

On remarque au bout de quelques jours, sur ces cultures, qu'un certain nombre de colonies se développent beaucoup plus que les autres. Examinées au microscope, toutes contiennent le bacille pur. Si on les ensemeince de façon à séparer les germes, les nouvelles colonies se développent avec une plus grande rapidité. Lorsqu'on inocule celles-ci aux animaux, on constate que leur virulence est singulièrement diminuée : elles ne tuent plus les cobayes qu'en un temps assez long ou ne les tuent plus du tout, mais elles font encore périr les souris blanches.

J'ai constaté que, sur gélose, les colonies moins virulentes se développent plus vite et tendent à étouffer les autres, en sorte que les cultures successives perdent très vite leur virulence.

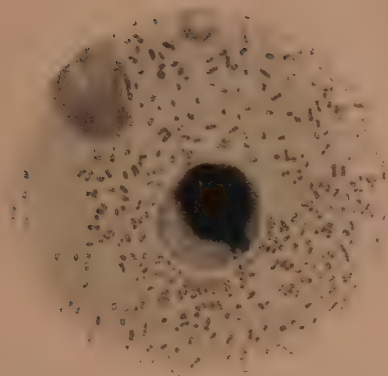
En leur faisant ingérer soit des cultures, soit des fragments de rate ou de foie d'animaux morts de la peste, on tue souvent les souris, presque toujours les rats. A l'autopsie, on retrouve le bacille dans le sang, le foie, la rate et les ganglions.

Les souris qui ont résisté à plusieurs repas contaminés meurent quand on les inocule sous la peau.

Les rats crevés qu'on trouve dans les maisons et dans les rues contiennent presque toujours le microbe en grande abondance dans leurs organes. Beaucoup d'entre eux présentent de véritables bubons,

J'ai placé dans le même local des souris saines et des souris inoculées : les souris inoculées sont mortes les premières ; mais, les jours suivants, les souris saines ont toutes succombé les unes après les autres, avec le bacille de la peste dans leurs organes.

1



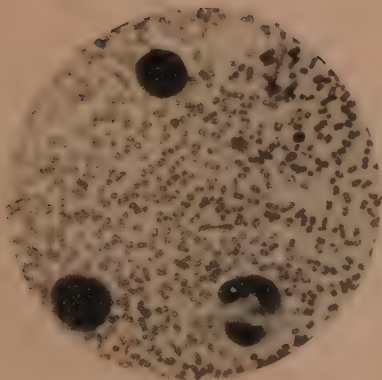
2



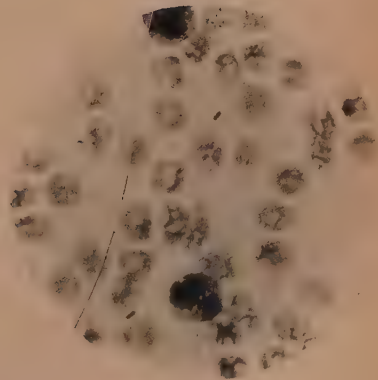
3



4



5







La peste est donc une maladie contagieuse et inoculable. Il est probable que les rats en constituent le principal véhicule, mais j'ai constaté également que les mouches prennent la maladie, en meurent, et peuvent ainsi servir d'agents de transmission.

J'avais remarqué que, dans le laboratoire où je fais mes autopsies d'animaux, il y avait beaucoup de mouches crevées. J'ai pris une de ces mouches, et après lui avoir arraché les pattes, les ailes et la tête, je l'ai broyée dans du bouillon et l'ai inoculée à un cobaye. Le liquide d'inoculation contenait une grande quantité de bacilles absolument semblables à celui de la peste, et le cobaye est mort en 48 heures avec les lésions spécifiques de la maladie.

J'ai pu isoler le bacille de la peste de la terre recueillie à 4 à 5 centimètres de profondeur dans le sol d'une maison infectée, et où on avait fait des tentatives de désinfection; il était tout à fait semblable à celui retiré des bubons, mais il n'était pas virulent.

J'ai dit plus haut que, dans les cultures provenant du sang ou d'un bubon de malade atteint de peste, on pouvait isoler plusieurs variétés du bacille différant entre elles par leur virulence à l'égard des animaux, et que certaines colonies avaient même perdu toute virulence pour le cobaye. En ensemençant la pulpe d'un ganglion qu'on extirpait à un malade convalescent depuis trois semaines, j'ai pu obtenir quelques colonies absolument dépourvues de toute virulence, même pour la souris.

Chez un autre malade guéri depuis quinze jours et qui présentait une énorme pétéchie sur la cuisse, j'ai retrouvé le bacille virulent pour le cobaye et la souris.

Ces faits, très suggestifs, me permettent de supposer que l'inoculation de certaines races ou variétés peu ou point virulentes du bacille spécifique serait sans doute capable de donner aux animaux l'immunité contre la peste. J'ai commencé, dans cette voie, des expériences dont je publierai les résultats ultérieurement.

#### EXPLICATION DES PHOTOGRAPHIES. PL. XII.

PHOT. 1. — Pulpe du bubon d'un Chinois atteint de peste.

PHOT. 2. — Pulpe de ganglion d'un rat mort spontanément de la peste.

PHOT. 3. — Culture jeune du cocco-bacille de la peste dans le bouillon.

PHOT. 4. — Pulpe de ganglion d'une souris inoculée avec une culture.

PHOT. 5. — Sang recueilli chez un homme mourant de peste foudroyante,

4/4 d'heure avant la mort.

Il n'y a que deux bacilles dans le champ.

# NOUVEL APPAREIL A CONTENTION

## POUR ANIMAUX D'EXPÉRIENCES

PAR M. A LATAPIE

---

Cet appareil sert à attacher très rapidement, et très solidement, en profitant de la disposition anatomique de leurs membres, tous les animaux servant aux expériences de laboratoire, lapins, cobayes, poules, pigeons etc. Il permet en outre de faire passer l'animal du dos sur le ventre au cours de l'opération, sans libérer les pattes postérieures.

Il se compose essentiellement d'une planchette, munie à ses deux extrémités de deux dispositifs mobiles d'avant en arrière, destinés à saisir l'un la tête, l'autre les pattes postérieures, et se prêtant ainsi à toutes les adaptations en longueur.

Le dispositif d'arrière est une règle métallique *A*, plate, coulisant autour d'un pas de vis qui peut servir à la fixer, et portant en avant une tige métallique *B* légèrement incurvée et pouvant tourner dans un plan vertical autour d'un axe *C* porté par la branche verticale de la règle; c'est à l'aide de cette rotation qu'on peut retourner du dos sur le ventre l'animal dont les pattes postérieures restent fixées.

La tige horizontale *B* porte à chacune de ses extrémités un anneau allongé, pouvant se rabattre à droite ou à gauche. Pour fixer un animal, un lapin par exemple, on allonge le membre postérieur sur la tige, et on rabat l'anneau de façon à lui faire embrasser l'angle saillant formé par la flexion de la jambe sur la cuisse. L'anneau ainsi rabattu est solidement maintenu par un crochet-ressort porté par la pièce *R*, et le membre se trouve absolument immobilisé.

Les membres postérieurs fixés, on passe à la tête : on applique la nuque ou la gorge de l'animal sur la pièce évidée *E*, et on complète la lunette au moyen de la tige coudée *U* qui





l'animal le degré d'extension voulu en éloignant les chariots, et on fixe les pattes antérieures à l'aide de deux autres anneaux allongés portés par une tige fixée à une chaînette Z. La portion de la tige qui est comprise entre l'anneau et le crochet destiné à le retenir est passée transversalement dans le pli du coude; on rabat l'anneau qui vient embrasser l'angle saillant résultant de la flexion de l'avant-bras sur le bras; puis on maintient le tout au moyen du crochet. Cela fait, pour donner aux pattes antérieures l'extension suffisante, on tire sur la chaînette au travers de l'anneau Y, et par la maille la plus rapprochée de cet anneau, on introduit une petite tige métallique qui termine la chaînette. Tout cela se fait sans aide et en quelques instants.

La planchette porte un second chariot d'arrière pour des animaux plus petits, cobaye, pigeon, et les anneaux latéraux correspondants.

---

## UNE LETTRE RELATIVE A L'INSTITUT PASTEUR

---

Les recueils les plus sérieux ont le droit de s'amuser quelquefois, ne fût-ce que pendant les vacances, et c'est à titre d'amusement pour mes lecteurs que je reproduis le passage suivant d'une lettre que je viens de recevoir :

Vichy, le 24 août 1894.

.... A la table d'hôte de l'Hôtel de Vichy où je prends les eaux, on a soutenu qu'à l'Institut Pasteur, quand se produit un cas de rage inguérissable parce que la maladie arrive à sa dernière période, et qu'il y a des accès, le malade, placé dans une baignoire, a les veines ouvertes, ou bien qu'il est empoisonné.

Ce procédé serait contraire aux lois religieuses, et aussi, à ce que je crois, aux lois humaines. J'ai donc démenti le fait autant que j'ai pu. Me donneriez-vous un argument plus décisif en me disant d'un mot ce qui se passe.

Merci d'avance.

Votre tout dévoué, J. L.



J'ai répondu qu'à l'Institut Pasteur nous n'avions pas de baignoire pour ouvrir les veines des malades, ni même de lit pour les laisser mourir quand la rage éclatait chez eux. Nous les envoyons à l'Assistance publique, qui a la complaisance de les accueillir et la charité de les soigner jusqu'à leurs derniers moments. Au surplus, nous publions régulièrement les noms des malades morts dans ces conditions, avec l'indication de l'hôpital qui les a recueillis, et tous les renseignements permettant de retrouver leur histoire ou leurs traces. Tout cela se fait au grand jour, comme dans tous les services de l'Assistance publique à Paris et en province.

On n'a pas accusé jusqu'ici les hôpitaux de se débarrasser de leurs malades par le fer et le poison ; mais l'Institut Pasteur est, paraît-il, plus sujet à caution. N'est-il pas un peu attristant que de pareilles affirmations puissent être produites tout haut à la table d'hôte d'un hôtel fréquenté, et qu'il ait fallu la présence fortuite d'un ami pour me les faire connaître et les démentir ? Comment s'étonner, si de pareils bruits courent et rencontrent créance, qu'il y ait encore tant de mordus qui hésitent à venir à l'Institut Pasteur, même lorsqu'on leur paie le voyage ? J'en sais dix dans un seul village, qui ont résisté à l'appât d'un voyage gratuit à Paris et à la pression de leur curé. Ils se méfient, restent chez eux, ou vont manger chez quelque sorcier du voisinage l'omelette traditionnelle, car il y a toujours quelque fissure par où la méfiance s'épanche en sotte crédulité. Le curieux de l'affaire est que cette idée de veines ouvertes dans une baignoire, ces visions de boucherie dans un hammam, sont des souvenirs classiques, et n'ont pu venir qu'à un buveur ayant de la lecture ou de l'éducation : on peut dire qu'il avait tiré profit de ses études ! Puissent au moins les Eaux de Vichy lui avoir détergé la cervelle !

E. DUCLAUX.

---



## INSTITUT PASTEUR

STATISTIQUE<sup>1</sup>. DU TRAITEMENT PRÉVENTIF DE LA RAGE. — AOUT 1894

		A		B		C	
Morsures à la tête et à la figure	simples . . . . .	»	1	1	»	1	3
	multiples . . . . .	»	»	»	»	2	»
Cautérisations efficaces	»	»	»	»	»	»	»
— inefficaces	»	»	»	2	»	1	»
Pas de cautérisation.	»	1	»	1	»	2	»
Morsures aux mains	simples . . . . .	»	1	1	»	17	37
	multiples . . . . .	»	»	»	»	20	»
Cautérisations efficaces	»	»	»	»	»	»	»
— inefficaces	»	»	»	15	»	5	»
Pas de cautérisation.	»	1	»	22	»	8	»
Morsures aux membres et au tronc	simples . . . . .	»	»	»	»	8	»
	multiples . . . . .	»	1	1	»	27	35
Cautérisations efficaces	»	»	»	»	»	»	»
— inefficaces	»	»	»	20	»	15	»
Pas de cautérisation.	»	1	»	15	»	5	»
Habits déchirés.	»	»	»	23	»	15	»
Morsures à nu.	»	1	»	12	»	5	»
Morsures multiples en divers points du corps.	»	»	»	»	1	1	»
Cautérisations efficaces	»	»	»	»	»	»	»
— inefficaces	»	»	»	»	»	1	»
Pas de cautérisation.	»	»	»	1	»	»	»
Habits déchirés.	»	»	»	»	»	1	»
Morsures à nu	»	»	»	1	»	»	»
Totaux. { Français et Algériens. .		3	3	67	79	37	37
Etrangers . . . . .		»	»	9	»	»	»
		A		B		C	
TOTAL GÉNÉRAL . . . . .		116					

Les animaux mordeurs ont été : chiens, 104 fois ; chats, 12 fois.

Le Gérant : G. MASSON.